



Décimo ejemplar de la revista NEFROGEN, correspondiente a los números 9 y 10, con el que celebramos los diez años de AIRG-España. También se puede obtener a través de los servicios de atención a pacientes renales o bien descargarse en formato PDF a través de [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org).



- IX Jornada anual de la AIRG España
- Encuesta de la AIRG-E
- Congreso EDTA y reunión KDIGO
- En memoria de Ghislaine Vignaud

- Jornadas de Alport y Cistinosis
- **Dosieres:** Síndrome de Alport, Cistinosis, Cistinúria, Enfermedad medular quística, Esclerosis tuberosa, HNF1b, Nefronoptosis, PQRAD, PQRAR, SHUa, Síndrome nefrótico.

# 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:** **Dra. Gema Ariceta**, Hospital Maternoinfantil Valle Hebrón, Barcelona · **Dra Nadia Ayasreh**. Fundació Puigvert. Barcelona · **Dr. José Ballarín**, Fundació Puigvert, Barcelona · **Dr. J. Antonio Camacho**, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona · **Dr Mario Espinosa**. Hospital Reina Sofía. Córdoba · **Dr. Alvaro Madrid**, Hospital Maternoinfantil Valle Hebrón, Barcelona · **Dr. Víctor Martínez**, Hospital Reina Sofía, Murcia · **Dra. Isabel Martínez**, Hospital de Galdakano, Vizcaya · **Dra. Judith Martins**, Hospital Universitario de Getafe, Madrid · **Dra. Mercedes Navarro**, Hospital Maternoinfantil La Paz, Madrid · **Dr. Guillem Pintos**, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona · **Dr. José Carlos Rodríguez**, Hospital Dr. Negrin, Las Palmas de Gran Canaria · **Dr. Alberto Ortiz**, Fundación Jiménez Díaz, Madrid · **Dr Santiago Mendizabal**. Hospital Maternoinfantil La Fe. Valencia

#### Junta directiva:

**Presidente:** M. Carmen Caballero

**Vicepresidente:** Javier Casado

**Secretaria:** Lourdes Sanz

**Tesorero:** Naval Espasa

**Vocales:** Nuria Miranda, Luis Martínez, Àngels Pelaò, Rosa María Segarés, Montserrat Bou, Josep Lluís Llige, Mònica Vall, Francisco Monfort, Carsten Blecker

**Delegación en Madrid:** Sofía Guerra

**NEFROGEN 10**

Ejemplar doble

Números 9 y 10

Año 2014

**ÍNDICE**

|           |   |
|-----------|---|
| <b>05</b> | <b>Editorial</b>                                  |
| <b>07</b> | <b>IX Jornada Anual AIRG - España</b>             |
| <b>08</b> | <b>Encuesta</b>                                   |
| <b>10</b> | <b>Congreso EDTA</b>                              |
| <b>11</b> | <b>Reunión KDIGO sobre Poliquistinosis renal.</b> |
| <b>13</b> | <b>En memoria de Ghislaine Vignaud</b>            |
| <b>14</b> | <b>Jornadas Alport, Oxford</b>                    |
| <b>15</b> | <b>Jornadas Cistinosis Burgos</b>                 |
| <b>18</b> | <b>Dosieres</b>                                   |
| 20        | Síndrome de Alport                                |
| 28        | Cistinosis  |
| 32        | Cistinuria  |
| 38        | Enfermedad medular quística                       |
| 42        | Esclerosis tuberosa                               |
| 46        | HNF1b   |
| 54        | Nefronoptisis                                     |
| 58        | Poliquistosis dominante                           |
| 66        | Poliquistosis recesiva                            |
| 70        | SHUa  |
| 76        | Síndrome nefrótico                                |



**Por 10 años más de investigación,  
apoyo e información.**



*A Ramón Quintilla,  
con afecto y gratitud*

## **Editorial:**

**Hola a todos!**

Este año el Comité Científico de la AIRG-E se toma la libertad de escribir la editorial de NEFROGEN. Se trata de una año clave para la AIRG-E: 10 años de existencia, 10 números de NEFROGEN y en Noviembre se llevará a cabo la décima jornada de la asociación. Es por ésto que en este décimo número el Comité Científico intenta repasar las enfermedades renales más frecuentes que engloba la AIRG-E y también repasa los eventos que ha habido durante el año.

No han sido 10 años fáciles en absoluto pero sí llenos de ilusión y ganas. Durante estos años se ha consolidado la AIRG-E como foro de enfermedades renales hereditarias en España dando respuesta a centenares de consultas tanto de nuestro país como de Sud América. También nos hemos alegrado de vernos las caras de nuevo, año tras año, en las jornadas. Han habido momentos emotivos, divertidos y otros tristes como el fallecimiento de nuestro presidente Ramón Quintilla de manera inesperada. Por todo ello nuestro más sincero agradecimiento a todos los pacientes que se han implicado, a los que han simpatizado, a los que han dado a conocer la asociación y también a todos los profesionales que de forma desinteresada han colaborado con artículos para Nefrogen y han participado en las Jornadas.

Actualmente la AIRG-E se encuentra muy unida a sus homólogas europeas y participa activamente en iniciativas tales como FEDERG (federación europea de enfermedades renales genéticas). Estas alianzas deben permitir tener más voz y mayor peso específico a nivel europeo que redunde en un beneficio directo para los pacientes. Pero la AIRG-E necesita manos y cabezas, necesita de ti, de tu pequeña o gran ayuda para tirar adelante. Algunos miembros de la junta directiva precisan un merecido relevo y está en manos de todos colaborar para que la AIRG-E tire adelante y sea el reflejo de la realidad española de las enfermedades renales hereditarias en la sociedad y en las instituciones.

**Felicidades a todos por 10 años de perseverancia y logros!!**



Comité Científico de la AIRG-E



.....

# IX jornada anual de la AIRG España

.....

## IX JORNADA ANUAL DE LA AIRG-ESPAÑA

El pasado sábado 16 de noviembre se celebró en Barcelona la novena jornada de AIRG-España. Como en los años anteriores, el acto tuvo lugar en la sala de actos de la sede de Novartis en la Gran Vía. El acto fue concurrido y cumplió con las expectativas de asistencia y de interés de las ponencias. En esta ocasión, junto con la documentación habitual de la jornada, se repartió una encuesta sobre el funcionamiento de la asociación y la percepción que de ella tienen los asistentes a las jornadas y sus asociados, cuyos resultados en breve se darán a conocer.

Abrió el acto la habitual presentación de la presidenta de la asociación, Mari Carmen Caballero, en la que tuvo un particular recuerdo para Lilli, la secretaria de la asociación, quien no pudo asistir a la jornada por una complicación en la salud de su hija Marta.

El primer grupo de ponencias fue moderado por la Dra. Roser Torra, quien este año cedió su habitual exposición sobre las novedades en los tratamientos al Dr. Bertrand Knebelman, del hospital Necker de París. Entre las novedades de este año se explicó la finalización del ensayo clínico con el Tolvaptan para la poliquistosis dominante y los problemas que ha encontrado para su aprobación por parte de la agencia americana del medicamento (FDA). Seguidamente el doctor Vicenç Esteve, del hospital de Terrassa, realizó una presentación sobre las ventajas de la realización de ejercicio físico controlado para los pacientes en tratamiento de diálisis. Cerrando el primer grupo de ponencias, Nicole Patin, de AIRG-France, explicó el estado y la necesidad de la FEDERG y AIRG-Europe.

Tras una pausa el Dr. Vila introdujo el segundo grupo de ponencias, encabezadas por la Dra. Nadia Ayasreh, de la Fundación Puigvert de Barcelona, quien realizó una pormenorizada exposición sobre las nefropatías familiares no filiadas. A continuación la Dra. Laia Sans, del Hospital del Mar de Barcelona, explicó las relaciones entre las nefropatías hereditarias y la hipertensión arterial. Por último y cerrando el segundo grupo de ponencias, el Dr. Fernando Santos, del Hospital Central de Asturias explicó pacientemente la problemática del crecimiento de los niños con enfermedades renales, tratando de relativizar el valor de la estatura frente al de la salud.

Después de comer y ya en la sesión de tarde, Antonio Cabrera, responsable de HIPOFAM, explicó su experiencia personal con la Hipomagnesemia familiar y la creación y funcionamiento de su asociación.

Cerrando las exposiciones, la Dra. Gema Ariceta, del Hospital de Valle Hebrón de Barcelona, presentó la encuesta de cumplimiento terapéutico en la cistinosis.

A continuación se realizaron los talleres, con la participación de los médicos presentes y del público, donde los pacientes, los familiares y algunos técnicos en salud plantearon un gran número de interesantes preguntas.

Cerrando la jornada se realizó la preceptiva asamblea de la asociación, donde se repasó el estado de cuentas y los temas propios del funcionamiento de la misma.

Para quien esté interesado en el contenido de las diversas ponencias y de los talleres, las grabaciones en audio estarán en breve disponibles en la página web de la AIRG-E, concretamente en <http://www.airg-e.org/Jornadas.aspx>.

# ENCUESTA

Barcelona, 1 de mayo de 2014

Apreciados socios de AIRG- E,

El pasado mes de noviembre, coincidiendo con la celebración de la 9ª jornada anual, se realizó una encuesta entre los asociados y asistentes a la jornada, sobre la AIRG-E, su utilidad, sus medios y sus carencias.

La intención era, por un lado, recoger una idea de lo que piensan los asociados sobre algunos temas y, por otro, una invitación a pensar sobre lo que es y lo que debería ser la asociación.

La encuesta se inició en la semana previa a la jornada a través de una página web especializada en este tipo de test. Aprovechando la jornada se distribuyó en papel entre los asistentes, incluyendo dos cuestiones más, una en relación con la participación en las asociaciones internacionales y la otra como un comentario libre.

El número de encuestas contestadas ha sido de 75, de las cuales 47 se realizaron a través de internet y otras 28 durante la jornada.

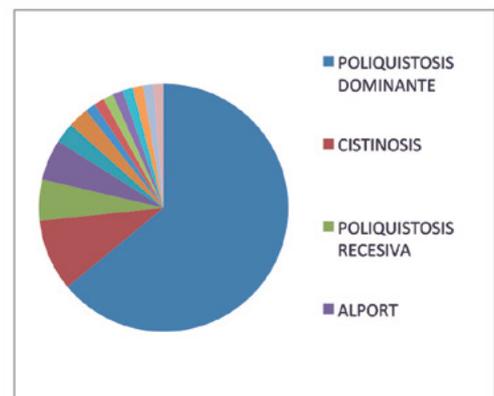
## Algunas conclusiones de la encuesta podrían ser las siguientes:

- 1 – Participó una tercera parte de los miembros de la asociación.
- 2 – De cada tres encuestas una fue realizada por un familiar de un afectado.
- 3 – Dos terceras partes de los encuestados padecen Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD).  
Las otras enfermedades con mayor representación fueron la Cistinosis, la Poliquistosis Recesiva, el Alport y la Nefronoptisis.

### 3 ENFERMEDADES

|                            |    |      |
|----------------------------|----|------|
| POLIQUISTOSIS DOMINANTE    | 48 | 64 % |
| CISTINOSIS                 | 7  | 9 %  |
| POLIQUISTOSIS RECESIVA     | 4  | 5 %  |
| ALPORT                     | 4  | 5 %  |
| NEFRONOPTISIS              | 2  | 3 %  |
| SHUA                       | 2  | 3 %  |
| FABRY                      | 1  | 1 %  |
| HIPOMAGNESEMIA             | 1  | 1 %  |
| NEFROCALCINOSIS            | 1  | 1 %  |
| PRAD+ESCLEROSIS            | 1  | 1 %  |
| RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO | 1  | 1 %  |
| SÍNDROME DE BERDON         | 1  | 1 %  |
| SÍNDROME NEFRÓTICO         | 1  | 1 %  |
| sin respuesta              | 1  | 1 %  |

75

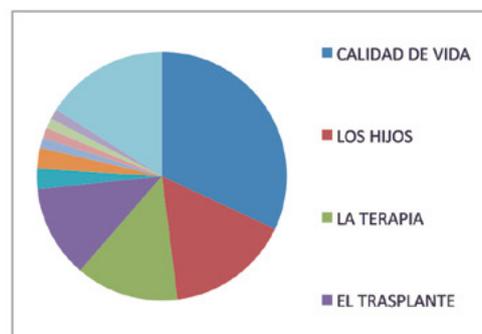


- 4 – Dos terceras partes de los encuestados tienen hijos.

5 – La mayor preocupación es la calidad de vida, los hijos, la terapia y el trasplante, por este orden.

#### 5 MAYOR PREOCUPACIÓN

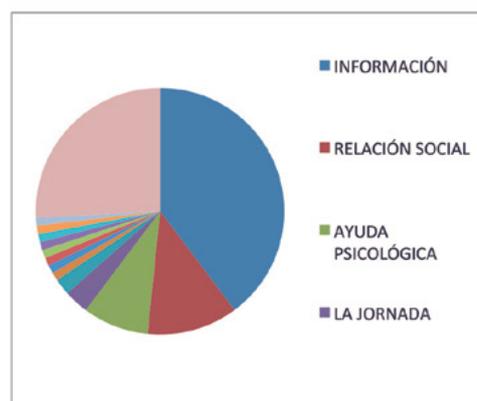
|                      |    |      |
|----------------------|----|------|
| CALIDAD DE VIDA      | 24 | 32 % |
| LOS HIJOS            | 12 | 16 % |
| LA TERAPIA           | 10 | 13 % |
| EL TRASPLANTE        | 9  | 12 % |
| LA INCAPACIDAD       | 2  | 3 %  |
| LA INFORMACIÓN       | 2  | 3 %  |
| LA ENFERMEDAD EN SI  | 1  | 1 %  |
| LOS INMUNOSUPRESORES | 1  | 1 %  |
| EL SUFRIMIENTO       | 1  | 1 %  |
| OTROS                | 1  | 1 %  |
| sin respuesta        | 12 | 16 % |



6 – La AIRG-E ayuda en la prestación de información, en la posibilidad de relación social y en la ayuda psicológica.

#### 6 ¿EN QUÉ AYUDA LA AIRG-E?

|                           |    |      |
|---------------------------|----|------|
| INFORMACIÓN               | 37 | 40 % |
| RELACIÓN SOCIAL           | 11 | 12 % |
| AYUDA PSICOLÓGICA         | 8  | 9 %  |
| LA JORNADA                | 3  | 3 %  |
| TRATO CON MÉDICOS         | 2  | 2 %  |
| COMO REFERENCIA           | 1  | 1 %  |
| TOMAR CONCIENCIA DE GRUPO | 1  | 1 %  |
| INTERESAR A LOS MÉDICOS   | 1  | 1 %  |
| LA REVISTA                | 1  | 1 %  |
| SESIONES PUIGVERT         | 1  | 1 %  |
| EN POCO                   | 1  | 1 %  |
| EN NADA                   | 1  | 1 %  |
| no quiere saber           | 1  | 1 %  |
| sin respuesta             | 24 | 26 % |



total 92

7 – Los encuestados sugirieron la posibilidad de actividades relacionadas con la dieta, el ejercicio y los encuentros sociales. También se planteaban talleres de formación o difusión, encuentros con trasplantados, encuentros específicos por enfermedades, actividades con niños, reivindicaciones ante la administración o relaciones con asociaciones internacionales.

8 – Dos tercios de los encuestados manifiestan su deseo de relacionarse con otros socios a través de reuniones, foros, redes sociales o salidas sociales.

9 – La mayor parte plantean que el dinero recaudado debería invertirse, principalmente, en investigación médica, así como en promocionar la asociación y en traducciones.

10 – Casi la mitad estarían dispuestos a participar activamente en la asociación, ya sea en su promoción, en su gestión, realizando traducciones, editando las publicaciones, la web o las jornadas, o en la búsqueda de financiación.

11 – La jornada se valora con un 8,5 de promedio y se sugiere evitar la monotonía, realizarla en otras localidades, reducir el horario y pedir el uso de un lenguaje menos técnico.

12 – La revista fue puntuada con un 8,4 y se sugiere que sea menos técnica, que incluya aspectos de ocio y que se edite más a menudo.

13 – La web recibe un 7,9 y se solicita que se organice por dolencias.

14 – Dos tercios de los encuestados dicen desconocer la página de facebook de la asociación.

15 – Un tercio de los encuestados (solo en la versión en papel que se distribuyó en las jornadas) mostró su interés por indagar y relacionarse con otras asociaciones europeas.

16 – Se sugirieron también jornadas para jóvenes, jornadas sobre técnicas reproductivas o jornadas de apoyo psicológico.

A partir de aquí la reflexión sobre la encuesta y el funcionamiento de la asociación está abierta. Por último, todas aquellas personas que puedan tener interés en participar en el desarrollo de la asociación (gestión, promoción, edición de contenidos, traducción, relación con otras asociaciones) pueden ponerse en contacto a través de [web@airg-e.org](mailto:web@airg-e.org)

Ánimo a todos,  
AIRG-E

## CONGRESO EDTA AMSTERDAM. Junio 2014

A principios de Junio se celebró en Ámsterdam el **ERA-EDTA Congress**. La poliquistosis renal estuvo presente a través de la *PKD international* (única asociación de pacientes invitada a dicho congreso) de la cual la AIRG-E forma parte. Cerca de 8.000 nefrólogos de Europa y otros países asistieron. Hubo charlas con actualización sobre la poliquistosis. El año próximo dicho congreso será en Londres.



# REUNIÓN KDIGO SOBRE POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE.

**EDIMBURGO. Enero 2014.**

Del 16 al 19 de Enero del 2014 tuvo lugar la reunión de las KDIGO (*Kidney Disease Improved Outcomes*, Optimización en el manejo de la enfermedad renal) sobre la poliquistosis renal autosómica dominante. A la reunión asistieron prácticamente todos los expertos internacionales sobre la enfermedad. Los líderes de opinión que la presidieron fueron el Dr Vicente Torres y el Dr Olivier Devuyst. Se discutieron distintos aspectos de la enfermedad contando con dos expertos para cada apartado. Los temas abordados fueron: diagnóstico (liderado por York Pei y Roser Torra), manejo de las manifestaciones renales (liderado por Arlene Chapman y Shigeo Horie), hipertensión y deterioro de función renal (liderado por Ron Gansevoort y Robert Schrier), enfermedad renal crónica terminal (liderado por Kai-Uwe Eckardt y Ron Perrone), complicaciones extrarenales (liderado por Yves Pirson y Terry Watnick) y finalmente un grupo de pacientes liderado por Tess Harris (PKD International) y Dwight Odland (PKD Foundation) que abordaron la problemática de la enfermedad desde el punto de vista del paciente.



*Dr. R. Schrier*

De esta reunión multidisciplinaria de expertos deben salir recomendaciones de manejo de la enfermedad que permitan una actuación médica que garantice la equidad en el manejo y acceso al diagnóstico y tratamiento. Dichas recomendaciones serán próximamente publicadas.



*Grupo de pacientes en la reunión KDIGO en Edimburgo. Hablando, Tess Harris de PKD International*



## EN MEMORIA DE GHISLAINE VIGNAUD

El pasado 29 de abril, falleció en París Ghislaine Vignaud, esposa de Jacques Vignaud y fundadora en 1988, junto con el doctor Grünfeld y Ginette Albouze, de la AIRG-France.



Los asistentes a las jornadas de la AIRG-España la recordarán por su habitual asistencia a las mismas, junto con su marido, desde las primeras que se realizaron en noviembre de 2005.

Conocedora por experiencia familiar de las enfermedades renales hereditarias, creía en la necesidad de ayuda para los pacientes y familiares afectados por ellas, ya fuera mediante la transmisión de información y experiencia, como mediante el fomento de médicos especialistas e investigadores y con la búsqueda de los recursos económicos que hicieran posible su trabajo.



Fue presidenta de la AIRG-France, logrando en su mandato que la asociación fuera reconocida como de utilidad pública. Ayudó e impulsó el nacimiento de las asociaciones AIRG en Bélgica, Suiza, Marruecos y España, viajando incansablemente a jornadas y congresos. También realizó un importante esfuerzo para impulsar la información e investigación en Alport.

En palabras de Roger Pierré, actual presidente de AIRG-France, Ghislaine era el alma de la asociación, discreta, eficaz, gentil, devota de la causa, juiciosa, humana, de espíritu abierto: una gran mujer.

Nos deja transmitiéndonos la necesidad de combatir la enfermedad y sus efectos y con el ánimo de progresar en la búsqueda de una cura posible.

La recordaremos.  
AIRG-E

# INTERNATIONAL WORKSHOP ON ALPORT SYNDROME.

**OXFORD. ENERO 2014**

Del 3 al 5 de Enero del 2014 tuvo lugar la primera reunión internacional sobre el Síndrome de Alport en Oxford. Hubo una participación activa tanto de investigadores como de pacientes. El objetivo fue crear alianzas que permitiesen ahondar en la investigación sobre esta enfermedad con el objetivo de hallar un tratamiento específico para la misma. La reunión fue un gran éxito con la participación de líderes mundiales en la enfermedad y varias asociaciones de pacientes entre ellas la FEDERG y la AIRG-E.



*Billy Hudson,  
autoridad internacional  
en el Sd de Alport*



*Representantes de las asociaciones de pacientes en la reunión de Oxford*

## THE 2014 INTERNATIONAL WORKSHOP ON ALPORT SYNDROME

© SAID BUSINESS SCHOOL, OXFORD, UK - 3rd - 5th JANUARY 2014

Sponsored by



Edinburgh University  
Research Fund



Amgen



# 1ª JORNADA MÉDICA Y DE CONVIVENCIA SOBRE LA CISTINOSIS BURGOS. MAYO 2014

Hola, somos unos padres afectados de una enfermedad RARA conocida como CISTINOSIS, bueno en realidad el portador es nuestro hijo PAU, lo que nos ocurre es que siempre que hablamos de la enfermedad lo hacemos en primera persona, los que nos encontramos en esta situación sabemos perfectamente que todos los familiares la padecemos, no solo el portador.

Nuestro hijo tiene 9 años y hace cinco meses que ha sido trasplantado de riñón, la enfermedad se la detectaron a la edad de 10 meses. Recuerdo la primera vez que entre en el HOSPITAL VALL D'HEBRON DE BARCELONA, y nunca olvidaré la conversación que mantuve con nuestro médico, donde por primera vez, escuché el nombre de la enfermedad que nos acompañará toda la vida. Aquel día mi mujer fue ingresada en el hospital, para acompañar a nuestro hijo y yo volví a casa.

Una vez en casa, lo primero que hice fue conectarme a internet para saber algo sobre la enfermedad, el mundo se me vino encima cuando leí un artículo que decía una palabra extraña para mi "enfermedad huérfana". Esa palabra indicaba que no existía una medicación que nos ayudara a combatir la enfermedad que padecemos. Al día siguiente

después, de toda la noche sin dormir por culpa de la dichosa palabrita, me personé en el hospital y hablé con mis doctores y conocí una nueva palabra CISTAGON que es un medicamento que se utiliza para luchar contra nuestra enfermedad. La conversación que mantuve con ellos me hizo ser optimista y en ese mismo instante, nos dimos cuenta que la mejor manera de enfrentarnos a nuestra enfermedad es ser positivos y no permitir que nada nos influya negativamente. Recordar que si nosotros no estamos bien anímicamente, nuestros familiares serán los primeros en padecer las consecuencias y, sobre todo, no os creáis todo lo que aparece en internet, para eso tenéis a vuestro alrededor un equipo de profesionales sanitarios que son los que más os pueden ayudar. Creo que hay unas enfermedades que tienen un nombre, pero los apellidos los ponen los enfermos y cada uno de ellos es diferente y necesita de atenciones también diferentes.

*La mejor manera de  
enfrentarnos a  
nuestra enfermedad  
es ser positivos*

Hay una palabra en la que me quiero centrar de las muchas que he dicho anteriormente y es la palabra "OPTIMISTA" y así es como nos sentimos, después de asistir el pasado día 3 de Mayo-2014, a la bonita ciudad de BURGOS, donde celebramos la 1ª JORNADA MÉDICA Y DE CONVIVENCIA sobre la enfermedad que nos afecta "CISTINOSIS".

El Ministerio de Sanidad puso a nuestra disposición el CENTRO DE REFERENCIA ESTATAL DE ATENCION A PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS que se ubica en la ciudad de BURGOS. Además de las instalaciones, los asistentes teníamos derecho a alojamiento, desayuno, comida y cena desde



la tarde del día 2, hasta el mediodía del día 4 de Mayo de 2014.

En nuestro caso, no nos pudimos beneficiar de la estancia pero si de la comida y refrigerios que se ofrecieron el día que se celebró la Jornada Médica. Ello fue debido, a que hasta el día anterior y después de hablar con algunos profesionales de nuestro entorno no nos decidimos a participar. Somos de aquellos padres que tras haber estado ingresados en hospitales algo más de 400 días desde que nació nuestro hijo, hemos tratado de desconectar un poco de la enfermedad en los momentos en que esta nos da una tregua y no nos recuerda que está ahí. Como he dicho anteriormente, nuestra vida en estos momentos ha cambiado sustancialmente porque mi hijo hace 5 meses que ha sido trasplantado de riñón. Bueno a lo que iba, cuando asistí al evento me di cuenta del error que habría cometido si no hubiéramos asistido, porque el primero en pasárselo "PIPA", fue nuestro hijo. En las instalaciones unos empleados y personal de la Cruz Roja, se encargaron de llevarse a todos los niños a realizar

actividades diversas y tuvo la suerte de relacionarse con otros niños que estaban afectados de su misma enfermedad y familiares de estos, total que al final nuestro hijo no quería que el evento se acabara.

De las conversaciones y documentación que se nos mostró saqué las siguientes conclusiones, por las que sentirme "OPTIMISTA":

**1º.-** Se están llevando a cabo investigaciones importantes al respecto de la enfermedad que sufrimos. Dudo que en un periodo corto pueda beneficiarse mi hijo. Soy consciente que la enfermedad cada día hace su trabajo devastador y que no sé en la situación que nos encontraremos en el momento en que la ciencia nos pueda ayudar con sus avances, pero salí convencido de que otros seguro que se beneficiarán, igual que nosotros nos hemos beneficiado de ese "MANÁ" llamado CISTAGON.

**2º.-** "OPTIMISTA" porque salí convencido de que a pesar de todas las adversidades, falta de medios económicos, etc. estamos arropados por: médicos, residentes, enfermeros y administrativos, que más

que por vocación luchan a nuestro lado por DEVOCIÓN

Bueno no me alargo más, decir que estoy muy contento de haber asistido, a esa 1ª JORNADA MÉDICA Y DE CONVIVENCIA celebrada en Burgos, que el más contento de todos nosotros es mi hijo y que espero que se celebren muchas más Jornadas de este tipo y sobre todo que aún sabiendo que muchos de los avances en la lucha que estamos teniendo contra la enfermedad tardarán en llegarnos, somos OPTIMISTAS porque sé QUE NO ESTAMOS

SÓLOS ¡!!!!!!!!!!!!, gracias a todos. Ser OPTIMISTAS hacerlo por vuestros familiares, si lo sois pensad que habéis vencido en gran parte a nuestro terrible enemigo, en este nuestro caso llamado CISTINOSIS.







# DOSIERES

Síndrome de Alport

Cistinosis

Cistinuria

Enfermedad medular quística

Esclerosis tuberosa

HNF1b

Nefronoptosis

Poliquistosis dominante

Poliquistosis recesiva

SHUa

Síndrome nefrótico

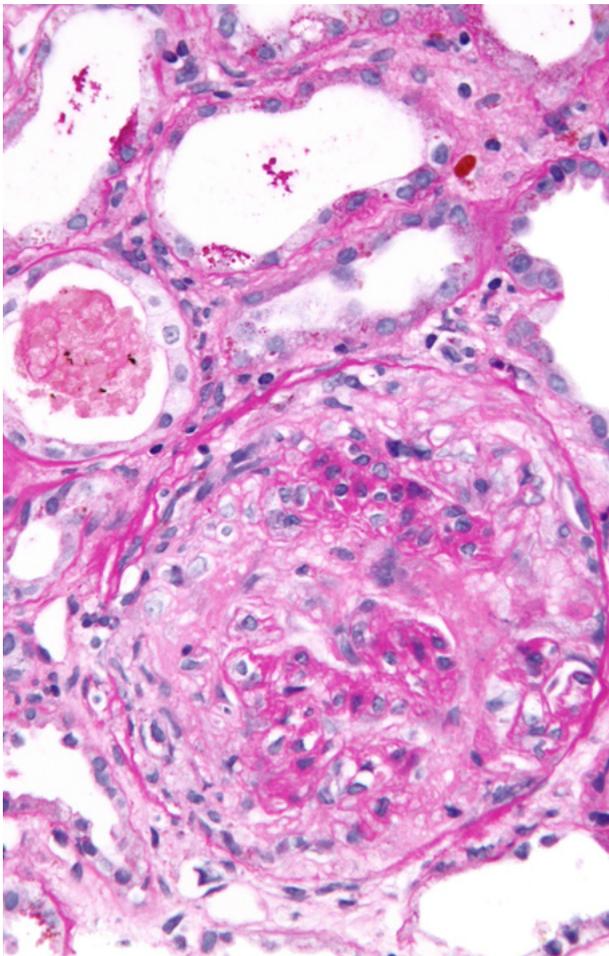


# SÍNDROME DE ALPORT

## Introducción:

El síndrome de Alport (SA) es una enfermedad hereditaria con una prevalencia aproximada de 1 caso por cada 50.000 nacidos vivos, aunque probablemente esté infradiagnosticado por la dificultad del diagnóstico ante casos aislados o sin sordera. Es la causa del 1-2% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo.

El SA presenta una clínica sistémica que afecta a las membranas basales de diferentes tejidos debido a la alteración del colágeno tipo IV. Según el patrón de herencia diferenciamos dos tipos: SA ligado a X, en el 85% de los casos, y SA autosómico recesivo, en el 15% de los casos.



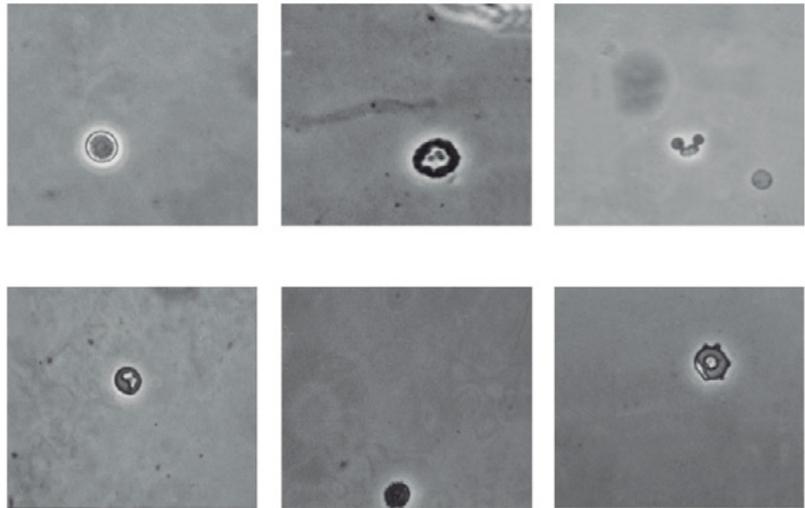
## SÍNDROME DE ALPORT

- **Patogenia**
- **Presentación Clínica**
  - ManIFESTACIONES renales
  - ManIFESTACIONES auditivas
  - ManIFESTACIONES oculares
- **Diagnóstico**
  - Diagnóstico Anatomopatológico
  - Diagnóstico Genético
- **Tratamiento**
- **Nefropatía del colágeno tipo IV**

## Patogenia:

El colágeno tipo IV es una proteína estructural de la membrana basal que se encuentra en todos los tejidos del organismo. La membrana basal actúa como un soporte para las células epiteliales, de forma similar a los cimientos de un edificio. Se han identificado 6 cadenas de colágeno tipo IV:  $\alpha 1-$   $\alpha 6$ , codificadas por los genes: COL4A1 y COL4A2 (cromosoma 13), COL4A3 y COL4A4 (cromosoma 2), COL4A5 y COL4A6 (cromosoma X). El colágeno está formado por 3 de estas cadenas, dispuestas en triple hélice. En el riñón, oído y ojo, las 3 cadenas de colágeno tipo IV son:  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  y  $\alpha 5$

Una mutación en cualquiera de ellas, altera la membrana basal glomerular que se hace más frágil y puede evolucionar a un deterioro de la función renal. Las mutaciones más frecuentes del SA son de sentido erróneo (missense) que producen un cambio de la glicina (que es el aminoácido más pequeño) por otro. El aminoácido que se ha sustituido es de mayor tamaño, no cabe en los pliegues de la triple hélice y el colágeno pierde su estructura.



*Hematuria*

El síndrome de Alport ligado a X se debe a la mutación en el gen COL4A5. Debido al patrón de herencia ligado a X, los hombres son enfermos y las mujeres portadoras. Un hombre enfermo nunca transmitirá la enfermedad a sus hijos, pero todas sus hijas serán portadoras. Una mujer portadora transmitirá la enfermedad al 50% de su descendencia. En las mujeres la clínica no es tan severa, aunque el espectro clínico es amplio, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X o lyonización que sucede durante el desarrollo en cada célula al azar. Mientras que el síndrome de Alport autosómico recesivo afecta

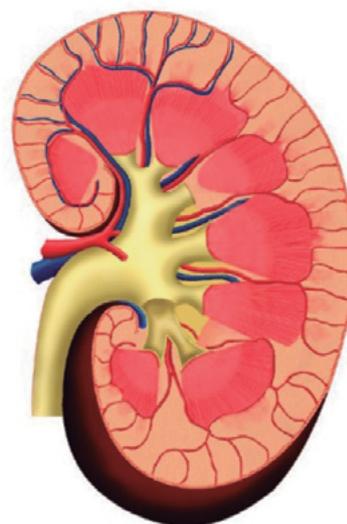
por igual a hombres y mujeres, siendo ambos padres portadores y tienen un 25% de probabilidad de tener un hijo enfermo.

**Un hombre enfermo nunca transmitirá la enfermedad a sus hijos, pero todas sus hijas serán portadoras.**

## Presentación Clínica:

### Manifestaciones renales:

Los pacientes con SA desarrollan hematuria, proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La hematuria es el signo guía del SA, estando presente en todos los varones y en el 95% de las mujeres portadoras. Si un varón no presenta microhematuria durante los primeros diez años de vida es probable que no padezca un SA ligado a X. La proteinuria aparece en la mayoría de los afectados, aunque podría alcanzar rango nefrótico, es excepcional el síndrome nefrótico. El 50% de las mujeres portadoras presentan proteinuria, siendo de menor cantidad. La hipertensión arterial es moderada y de aparición tardía, suele acompañar a la insuficiencia renal.



*Proteinuria. Insuficiencia renal*

**La proteinuria aparece en la mayoría de los afectados, aunque podría alcanzar rango nefrótico, es excepcional.**

La progresión de la insuficiencia renal es constante y la mayoría de los hombres con SA ligado a X precisarán tratamiento renal sustitutivo (iniciándolo a una edad media de 25 años), aunque existe variabilidad intrafamiliar. En función de la edad de inicio del tratamiento renal sustitutivo, se han descrito dos formas de presentación: SA juvenil, antes de los 31 años, y SA adulto, después de los 31 años. En el SA recesivo es más probable la forma juvenil.

En las mujeres portadoras, la probabilidad de precisar diálisis/trasplante es del 12% a los

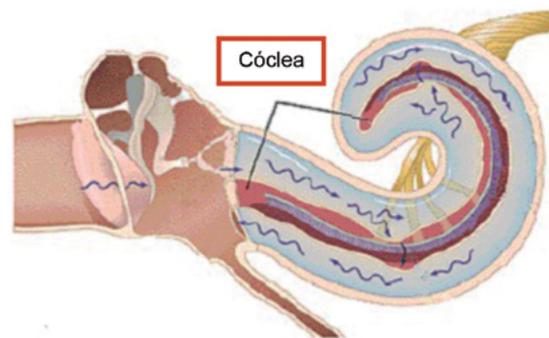
40 años y 33% a los 60 años. Son signos de mal pronóstico: hematuria macroscópica en la infancia, proteinuria nefrótica, engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular, sordera o lenticono anterior.

El tipo de mutación influye en el pronóstico renal. Si la mutación da lugar a una proteína muy alterada o su ausencia, ocasiona una forma más grave de la enfermedad que cuando se sustituye un aminoácido por otro.

## Manifestaciones auditivas:

La prevalencia de la hipoacusia antes de los 45 años es del 80% de los hombres y del 45% en las mujeres con la enfermedad. La audiometría se caracteriza por una hipoacusia bilateral para tonos agudos (entre 2.000 y 8.000 Hz). La sordera no está presente al nacer, pero suele aparecer antes del desarrollo de la insuficiencia renal. La pérdida de audición suele progresar hasta la necesidad de audífono, es importante realizar audiometrías seriadas de control. Ante todo nefropatía hereditaria está indicado realizar una audiometría para descartar el SA. El tipo de mutación, también, determina la gravedad de la afectación auditiva siendo más severa cuando se producen deleciones o mutaciones sin sentido.

**La sordera no está presente al nacer, pero suele aparecer antes del desarrollo de la insuficiencia renal.**



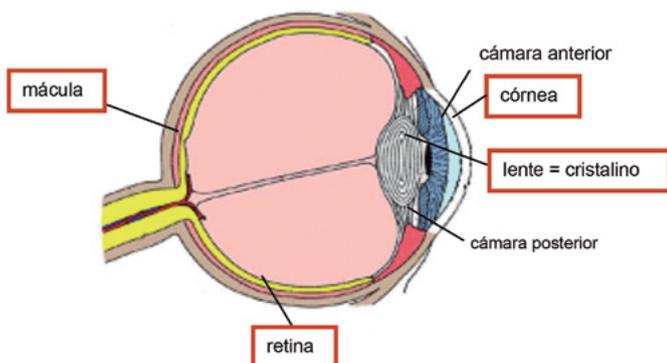
*Sordera neurosensorial*

## Manifestaciones oculares:

En el 50% de los pacientes se han descrito algún tipo de lesión como: lenticono anterior, manchas en la retina, erosiones corneales o cataratas de aparición precoz. El lenticono anterior es una pro-

trusión cónica de la porción central del cristalino hacia la cámara anterior, siendo el único signo patognomónico de SA. Se encuentra en el 13% de los pacientes y se asocia con hipoacusia y progresión hacia insuficiencia renal terminal. Esta lesión puede producir miopatía axial, opacidades en el cristalino, e incluso, su ruptura.

Otras lesiones oculares son: en el 37% aparecen manchas retinianas de color amarillo alrededor de la fóvea y no suele producir déficit visual. En el 23% se describen erosiones corneales, con clínica de fotofobia, lagrimeo y dolor. También pueden existir flecos retinianos (alteración de membrana de Bruch) o vesículas endoteliales en la córnea (anomalías de membrana de Descemet).



*Alteraciones oculares*

## Diagnóstico:

Inicialmente se realiza un diagnóstico clínico de sospecha.

## Diagnóstico Anatomopatológico:

La biopsia renal apoya el diagnóstico del SA, tras la sospecha clínica. Los hallazgos en el microscopio óptico son inespecíficos, se pueden observar células espumosas, aumento de la matriz mesangial y un patrón compatible con lesiones de glomerulonefritis segmentaria y focal. La inmunofluorescencia suele ser negativa, pero pueden detectarse depósitos inespecíficos de IgM o C3. La microscopía electrónica es más específica con patrón sugestivo de SA: engrosamiento y adelgazamiento variable de la membrana basal glomerular, podocitos hipertrofiados.

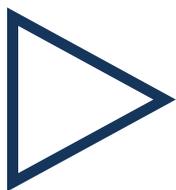
## Diagnóstico Genético:

Existen dos tipos de diagnóstico genético: análisis de ligamiento (diagnóstico indirecto) y análisis mutacional (diagnóstico directo).

### Análisis de ligamiento

El análisis de ligamiento se apoya en el diagnóstico clínico, es fundamental una historia clínica precisa del paciente y el resto de los miembros de la familia. Se establece el diagnóstico en base al haplotipo de riesgo de la familia y el patrón de herencia.

**Indirecto**



### Análisis mutacional

El análisis mutacional consiste en detectar la mutación específica que está causando la enfermedad. Los genes del colágeno tipo IV son de gran longitud y complejidad, por lo que se trata de un estudio minucioso. Dado que el 10% de las mutaciones del SA son de nueva aparición (de novo), sólo serían identificadas con este tipo de estudio. Existe una técnica a partir del ARN de raíz de cabello que permite el diagnóstico mutacional del gen COL4A5 de forma fácil y eficiente.

**Directo**



## Tratamiento:

No existe un tratamiento específico para el SA. Se han realizado algunas terapias en ensayos clínicos o modelos murinos: bloqueo de metaloproteinasas, ciclosporina A (aceleraba el deterioro de la función renal por fibrosis intersticial) o trasplante de médula ósea (reclutar nuevas células como podocitos o células mesangiales). Estos tratamientos experimentales se han desestimado por no haber conseguido los resultados deseados.

IECA y ARA-2 han sido los únicos fármacos que han demostrado efectividad y seguridad. Su acción sobre el bloqueo del sistema renina angiotensina disminuye la proteinuria y frena la progresión de la enfermedad renal crónica.

El tratamiento renal sustitutivo de elección es el trasplante renal.

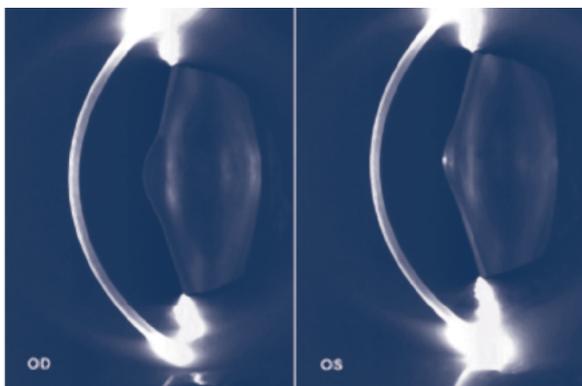
## Nefropatía del colágeno tipo IV:

La hematuria familiar benigna (HFB) es una enfermedad con microhematuria persistente, mínima proteinuria (en el 16% es superior a 0,5 g/d) y con un patrón de herencia autosómica dominante. Se han publicado casos de insuficiencia renal terminal en la edad adulta. Su prevalencia es muy elevada, se estima que sobre el 1% de la población. Al realizar una biopsia renal a estos pacientes presentan una membrana basal glomerular delgada, con características similares al síndrome de Alport.

**Suele ser causada por la mutación del gen COL4A3 o COL4A4**



*Estructura del Colágeno tipo IV*



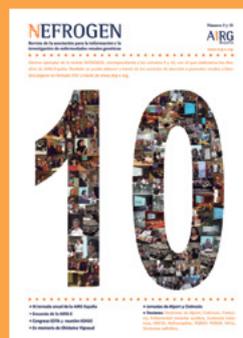
*Lenticono anterior*

Suele ser causada por una mutación en el gen COL4A3 o COL4A4. Una familia con HFB, donde ambos padres sean heterocigóticos para esta mutación, podrían tener un hijo con SA autosómico recesivo. La prevalencia de esta enfermedad puede estar infradiagnosticada porque la insuficiencia renal aparece a edad adulta avanzada y se atribuye a otras causas. Por lo tanto serían equivalentes los términos: hematuria familiar benigna, SA autosómico dominante o portador de SA autosómico recesivo.

REVISTA

# NEFROGEN

10 años compartiendo información



Esta revista está diseñada para ayudar y proporcionar información sobre las enfermedades renales genéticas.

También nos puedes encontrar en:

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

E-mail: [info@airg-e.org](mailto:info@airg-e.org)

Tel.: 690 302 872

# CISTINOSIS

## Introducción:

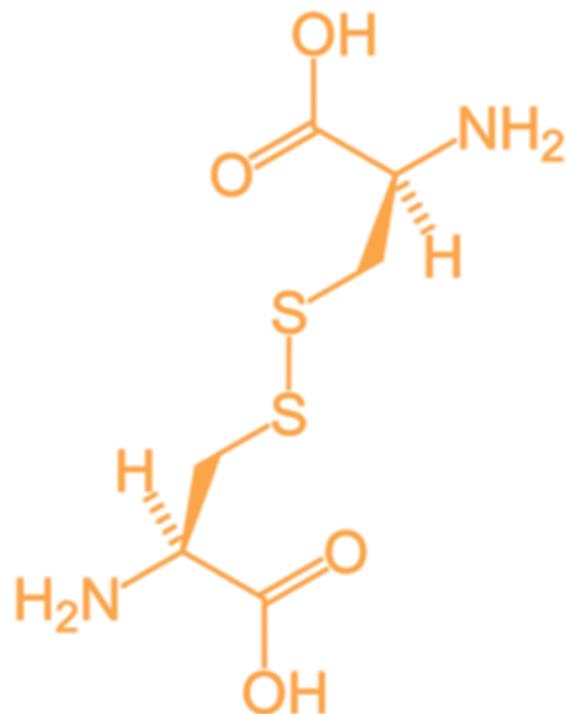
La cistinosis consiste en un error congénito del metabolismo del aminoácido cistina caracterizado por la acumulación excesiva del mismo en el lisosoma celular. Este aumento anormal de cistina intracelular determina, con el paso del tiempo, un daño progresivo de diversos órganos como el riñón, los ojos, el páncreas, el hígado, los músculos y el cerebro.

En el curso del metabolismo normal de las proteínas, estas se degradan en el lisosoma, orgánulo celular, apareciendo toda una serie de componentes de las mismas que son los aminoácidos. La cistina es uno de ellos, y tiene unas características especiales como su alta insolubilidad y también su toxicidad, que no provocan problemas en condiciones normales debido a la presencia de un transportador específico de cistina que permite el transporte de la misma al exterior del lisosoma. En la cistinosis, existe un defecto congénito del gen *CTNS* que normalmente determina la producción de la proteína transportadora de cistina. Así pues, cuando hay un defecto de función de este transportador, la cistina se acumula en el lisosoma llegando a aumentar su concentración hasta 100 veces, lo que conduce a la aparición de cristales de cistina y a una degradación progresiva de las funciones de la célula afectada.

## CISTINOSIS

- Herencia
- Presentación Clínica
- Diagnóstico
- Tratamiento

La cistinosis es una enfermedad por almacenamiento lisosómico producida por una mutación en el gen *CTNS* localizado en el cromosoma 17



Estructura química de la cistina

## Herencia:

La cistinosis se hereda con carácter autosómico recesivo. Esto implica que ambos padres son portadores del gen defectuoso y que su hija/o desarrollará la enfermedad cuando herede el defecto de ambos progenitores; en este caso con un riesgo del 25% en cada gestación. Al ser de carácter recesivo, en contraposición al dominante, los portadores no expresan la enfermedad.

## Presentación Clínica:

Desde el punto de vista de expresión clínica, existen tres formas de cistinosis: la infantil o nefropática, la juvenil o intermedia, y la benigna o del adulto.

La primera, es la más grave y también la más frecuente (95% de los casos). Suele manifestarse a partir de los primeros meses de vida afectando de manera predilecta en el riñón. Inicialmente, la afectación renal es de tipo tubular, lo que condiciona una pérdida excesiva de agua y electrolitos determinando una tendencia a la deshidratación y a la acidosis metabólica. La pérdida de fosfatos conduce a un raquitismo que no se soluciona administrando únicamente vitamina D. En conjunto, la forma de presentación más habitual es la de un niño/a que no crece normalmente, con vómitos intermitentes, a veces con un cuadro de poliuria y polidipsia (orina demasiado y bebe mucho), que han de conducir a la sospecha de defecto tubular renal y en consecuencia, descartar la cistinosis infantil. Otros datos clínicos habituales son los oculares, como la fotofobia (molesta la luz) y el lagrimeo, que se producen por la formación de cristales de cistina en la córnea. Más adelante en el curso de la enfermedad, se afecta progresivamente la función de filtración renal apareciendo una insuficiencia renal crónica

progresiva si no se instaura el tratamiento específico con cisteamina lo antes posible. En el curso de la evolución natural de la enfermedad puede aparecer una afectación del páncreas (diabetes), del tiroides (hipotiroidismo) y también del cerebro en estadios avanzados. Una característica diferencial de la cistinosis infantil es que prácticamente siempre determina una talla baja.

La forma de comienzo tardío o juvenil suele presentarse después de los 10 años y es de carácter menos grave aunque, si no se instaura el tratamiento específico, determina también la aparición de insuficiencia renal crónica entre la segunda y la tercera década de la vida.

La cistinosis del adulto, también llamada benigna, se caracteriza por afectación ocular sin afectación del resto de los órganos. Se suele diagnosticar por la presencia de cristales de cistina en la córnea.

**Existen tres formas de cistinosis:  
la infantil o nefropática,  
la juvenil o intermedia,  
y la benigna o del adulto.**

## Diagnóstico:

Todas las formas clínicas de cistinosis se pueden diagnosticar mediante la determinación del contenido intracelular de cistina en los glóbulos blancos sanguíneos. La observación de la córnea con lámpara de hendidura puede poner de manifiesto la presencia de cristales de cistina. Actualmente se puede realizar el estudio genético mediante la búsqueda de mutaciones en el gen *CTNS*. Estos estudios moleculares facilitan la realización de estudios familiares, una vez diagnosticado el caso índice, y posibilitan el diagnóstico prenatal en vellosidades coriónicas o en líquido amniótico.

## Tratamiento:

Debemos distinguir el tratamiento sintomático y el específico. Nos referimos a sintomático cuando éste va dirigido a los síntomas fundamentales de la enfermedad, sobre todo en la fase inicial de la misma, cuando domina la pérdida excesiva de agua y sales, el raquitismo, la acidosis metabólica y el retraso del crecimiento. En estas circunstancias hay que tener un cuidado exquisito con el aporte de líquidos, sales de potasio, bicarbonato, citratos, y también aporte suplementario de fosfatos y vitamina D. Algunos niños pueden beneficiarse de un tratamiento inespecífico para disminuir la pérdida de agua y sales, como la indometacina. En ciertos casos, la hormona de crecimiento puede contribuir a una mejoría de la talla final, sobre todo si se instaura precozmente antes de la insuficiencia renal. Una proporción importante de niños/as con cistinosis requiere tratamiento con hormona tiroidea, aún estando en fase presintomática.

Aún recibiendo un correcto tratamiento sintomático, antes de existir el tratamiento específico, la cistinosis evolucionaba hacia la insuficiencia renal terminal a la edad de 9-10 años, precisándose la instauración de hemodiálisis o trasplante renal.

El tratamiento específico actual de la cistinosis consiste en la utilización de cisteamina. Este

producto tiene la capacidad de penetrar en el lisosoma y unirse a la cistina formando un producto mixto de cisteamina/cisteína + cisteína (1 cistina= 2 cisteínas) que puede salir fuera del lisosoma, independientemente del transportador de cistina deficitario, determinando de esta manera una disminución del contenido intracelular de cistina. Cuando el tratamiento con cisteamina se instaura precozmente es capaz de frenar el desarrollo de la insuficiencia renal y del resto de afectación orgánica, como por ejemplo del tiroides. Con el uso de la cisteamina, muchos pacientes con cistinosis han llegado a la tercera década de la vida sin necesitar trasplante renal. Sin embargo, a pesar de la utilización precoz de la cisteamina, la afectación tubular sigue presentándose. La cisteamina puede utilizarse también en forma de colirio (gotas coulares) para disminuir la formación de cristales de cistina en la córnea. Algunos de los problemas del tratamiento con cisteamina son su mala tolerancia gástrica, que a veces obliga a asociar un fármaco antiácido, el mal olor corporal, y la necesidad de la toma del fármaco cada 6 horas para que sea eficaz. El tratamiento con cisteamina con dosis adecuadas y a intervalos regulares, junto con la monitorización de los niveles intracelulares de cistina para verificar la eficacia terapéutica son dos factores básicos que contribuirán a la mejoría del pronóstico a largo plazo de esta enfermedad.



# CISTINURIA



## Introducción:

La cistinuria es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma recesiva (no dominante). Quién la padece presenta un aumento de la concentración de aminoácidos básicos y cistina en la orina (cistina, lisina, arginina y ornitina), debido a un defecto en el transporte tubular renal e intestinal de los mismos.



*Cristal de cistina*

## CISTINURIA

- ¿Qué consecuencias clínicas comporta?
- ¿Qué sabemos de la genética de la cistinuria?

Cistinuria tipo A

Cistinuria tipo B

Cistinuria tipo AB

- Manifestaciones clínicas
- ¿Cómo se diagnostica la enfermedad?
- Tratamiento
- ¿Es conveniente realizar el estudio genético del paciente y su familia?

## ¿Qué consecuencias clínicas comporta?

La única manifestación clínica conocida de la cistinuria es la formación de cálculos (litiasis) de cistina en el riñón. El cálculo se forma por la excesiva concentración de cistina en la orina y a su gran insolubilidad sobre todo en orinas ácidas (pH urinario 5).

Al ser una enfermedad hereditaria la tendencia a desarrollar cálculos en el riñón se mantiene toda la vida.

## ¿Qué sabemos de la genética de la cistinuria?

Conocemos los genes causantes de la enfermedad:

**Gen SLC3A1 (rBAT), localizado en el brazo corto del cromosoma 2.**

**Gen SLC7A9 (b<sup>0,+</sup>AT de rBAT), localizado en el brazo largo del cromosoma 9.**

Con el conocimiento de estos genes, de sus mutaciones correspondientes y relacionando estos datos con aspectos clínicos se ha podido clasificar la enfermedad en tres fenotipos:

**Cistinuria de tipo A:** causada por mutaciones en ambos alelos del gen *SLC3A1*.

Los portadores de la enfermedad tienen unos niveles de aminoácidos en orina normales.

**Cistinuria de tipo B:** causada por mutaciones en ambos alelos del gen *SLC7A9*. Los portadores pre-

sentan elevación urinaria de cistina y aminoácidos básicos, pero en un 14% de los casos los aminoácidos urinarios pueden ser normales.

**Cistinuria de tipo AB:** causada por una mutación en *SLC3A1* y otra mutación en *SLC7A9*.

Este tipo es infrecuente.

## Manifestaciones clínicas

Son las propias de cualquier enfermedad litiasica. Los pacientes pueden presentar crisis de dolor cólico (cólico nefrítico), obstrucción de la vía urinaria, hematuria, infección urinaria debido a los cálculos, pielonefritis aguda, sepsis. Al ser un tipo de litiasis que se reproduce con cierta facilidad, con el tiempo, algunos pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal.

## ¿Cómo se diagnostica la enfermedad?

La presencia en orina de cristales de cistina y/o la presencia de cistina como componente de un cálculo urinario nos da el diagnóstico de certeza. La confirmación se hará determinando los niveles de cistina y aminoácidos en la orina.

## Tratamiento

El tratamiento es común para todo paciente cistinúrico, independientemente del tipo de cistinuria.

## • Medidas generales

Es muy importante mantener un volumen urinario por encima de los 3 litros/24 horas, de esta manera la concentración urinaria de cistina disminuye. Se aconseja incluso orinar 1 ó 2 veces durante el período nocturno y aprovechar para beber 1 ó 2 vasos de agua.

Hay que reducir el consumo de sal de la dieta, de esta manera, a nivel del riñón se produce una disminución de la concentración de cistina al reabsorberse ésta a través del túbulo junto con el sodio.

En estos pacientes la orina es habitualmente ácida (pH 5), por lo tanto debe alcalinizarse intentando conseguir pH de 7; de esta manera se consigue solubilizar la cistina y se evita que cristalice en forma sólida.

Debe reducirse el consumo de carne roja. La cistina proviene del aminoácido esencial metionina presente en este tipo de alimento.

## • Medidas farmacológicas

Existen algunos medicamentos que actúan uniéndose a la cistina aumentando su solubilidad. Estos fármacos son la D-penicilamina y la mercaptopropionilglicina; ambas actúan por igual, la diferencia entre ambos se encuentra en que la D-penicilamina tiene unos efectos secundarios muy importantes y su uso debe hacerse con cuidado.

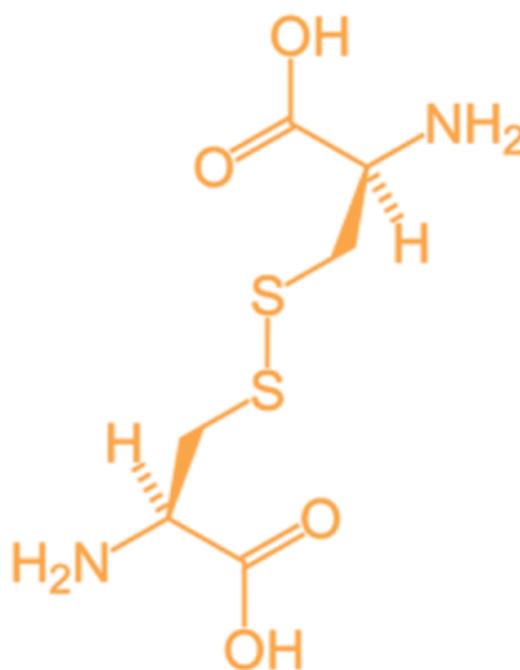
Existen otros fármacos que también actúan o disminuyendo la concentración urinaria de cistina o reduciendo su insolubilidad pero se utilizan con menos frecuencia por sus resultados variables.

## • Medidas intervencionistas

Se aplican para extirpar el cálculo de cistina del riñón o vía urinaria cuando éste ocasiona algún problema como obstrucción de la vía urinaria, cólico nefrítico refractario por cálculo enclavado o deterioro de la función renal.

Los cálculos de cistina como cualquier tipo de cálculo se pueden extirpar mediante cirugía (cirugía tradicional), cirugía laparoscópica, técnicas endourológicas (a través de la vía urinaria) o bien por vía percutánea. Todas ellas tienen sus indicaciones, sus ventajas e inconvenientes.

La litotricia extracorpórea por ondas de choque, método poco agresivo, que emplea una emisión de ultrasonidos para fragmentar el cálculo en riñón o vía urinaria y facilitar su expulsión espontánea, tiene sus limitaciones cuando se trata de cálculos de cistina debido a la gran dureza de los mismos.



*Estructura química de la cistina*

## ¿Es conveniente realizar el estudio genético del paciente y su familia?

Una vez diagnosticada la enfermedad, lo ideal es contar con la colaboración de la familia para el estudio genético-clínico.

No es infrecuente encontrar, dentro de la misma línea familiar del paciente (hermanos), otro/s afectados de la enfermedad pero que aún no han desarrollado cálculos al riñón.

Es importante contar para el estudio genético familiar, si es posible, con los progenitores y los hermanos del paciente.

Para realizar el estudio sólo hace falta una muestra de sangre para el estudio de DNA y una muestra de orina de 24 horas para la determinación de aminoácidos.

El estudio genético permite caracterizar el gen responsable y sus mutaciones así como el fenotipo de la enfermedad.



## Conclusión

**A pesar de ser una enfermedad infrecuente hay que tenerla presente ante cualquier paciente que inicia su enfermedad litiasica en edad infantil o juvenil, en pacientes con una historia de litiasis de larga data con recidivas frecuentes y en pacientes con gran historia familiar de litiasis renal.**

**La presencia de cristales de cistina en el sedimento urinario o la presencia de cistina como componente de un cálculo es diagnóstico de la enfermedad.**

**El estudio genético del paciente y su familia es importante para caracterizar el gen causante, el mapa mutacional, el fenotipo y la caracterización de nuevos pacientes que aún no han desarrollado la clínica litiasica.**



ALGUNOS DE LOS PONENTES DE LAS JORNADAS DE LA ASOCIACIÓN



Nuestro más cordial agradecimiento a todos los que han hecho posible las jornadas anuales AIRG-España.

**ENFERMEDAD  
MEDULAR QUÍSTICA/  
NEFROPATÍA  
HIPERURICÉMICA-  
INTERSTICIAL FAMILIAR**

## Introducción:

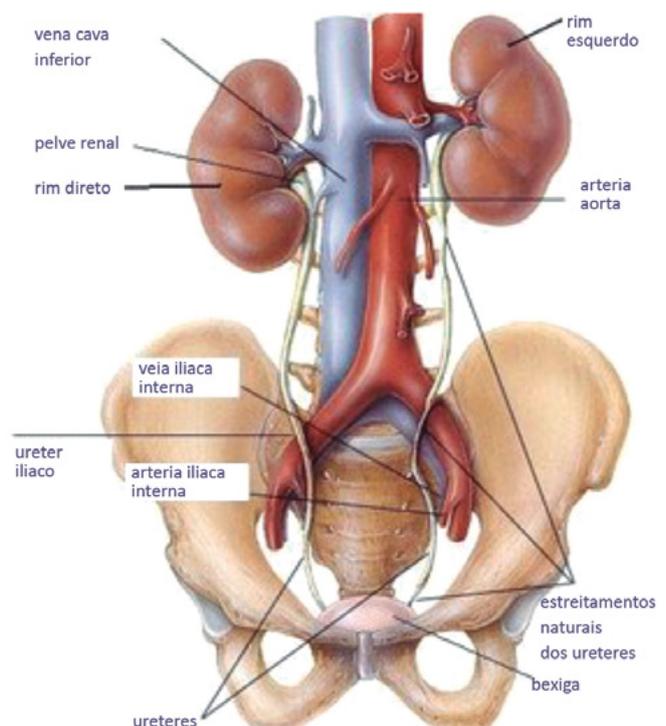
Esta entidad es una enfermedad renal hereditaria poco frecuente y muy desconocida tanto para los médicos en general como para nefrólogos. Por lo tanto es una enfermedad muy infradiagnosticada. Se hereda de forma autosómica dominante. Es decir cada hijo o hija de un padre o madre afecto tiene el 50% de 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 discernir perfectamente entre las dos entidades. Se han identificado dos genes causantes de esta enfermedad: *UMOD* y *MUC1*.

## ENFERMEDAD MEDULAR QUÍSTICA/NEFROPATIA HIPERURICÉMICA-INTERSTICIAL FAMILIAR

- ¿Qué consecuencias clínicas comporta?
- ¿Cómo se diagnostica la enfermedad?
- Tratamiento



## ¿Qué consecuencias clínicas comporta?

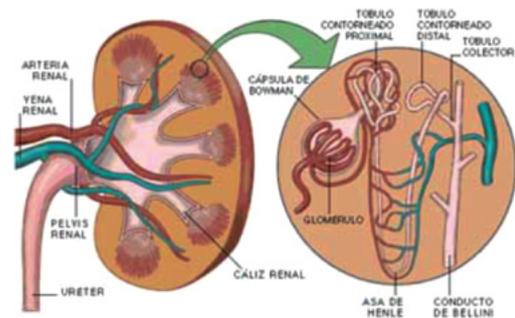
Clínicamente la enfermedad se caracteriza por insuficiencia renal de muy lenta evolución. De manera que se puede detectar una elevación de creatinina, ya en la adolescencia, sin llegar a la insuficiencia renal terminal hasta los 40-70 años. Se ha estimado el declive del filtrado glomerular en 1.5 a 3 ml/min por año. No suele aparecer proteinuria. 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 enfermedad medular quística (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 glomerulosclerosis. Frecuentemente se diagnostican como nefritis familiar, nefroangiosclerosis o esclerosis glomerular. Ocasionalmente se pueden observar dilataciones quísticas en la unión córticomedular.

## ¿Cómo se diagnostica la enfermedad?

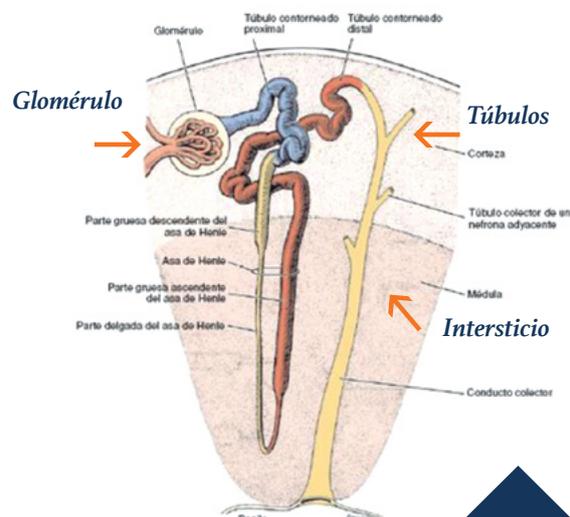
Actualmente puede realizarse el diagnóstico genético de *MCKD2* mediante detección de mutaciones en el gen *UMOD*. El diagnóstico de mutaciones en el gen *MUC1* resulta muy complejo.

## Tratamiento

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.



*Nefrona*



*Intersticio*



ALGUNOS DE LOS PONENTES DE LAS JORNADAS DE LA ASOCIACIÓN



Nuestro más cordial agradecimiento a todos los que han hecho posible las jornadas anuales AIRG-España.

# ESCLEROSIS TUBEROSA

## 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”).

## ESCLEROSIS TUBEROSA

- Etiopatogenia
- Manifestaciones
- Presentación Clínica
- Perspectivas de tratamiento

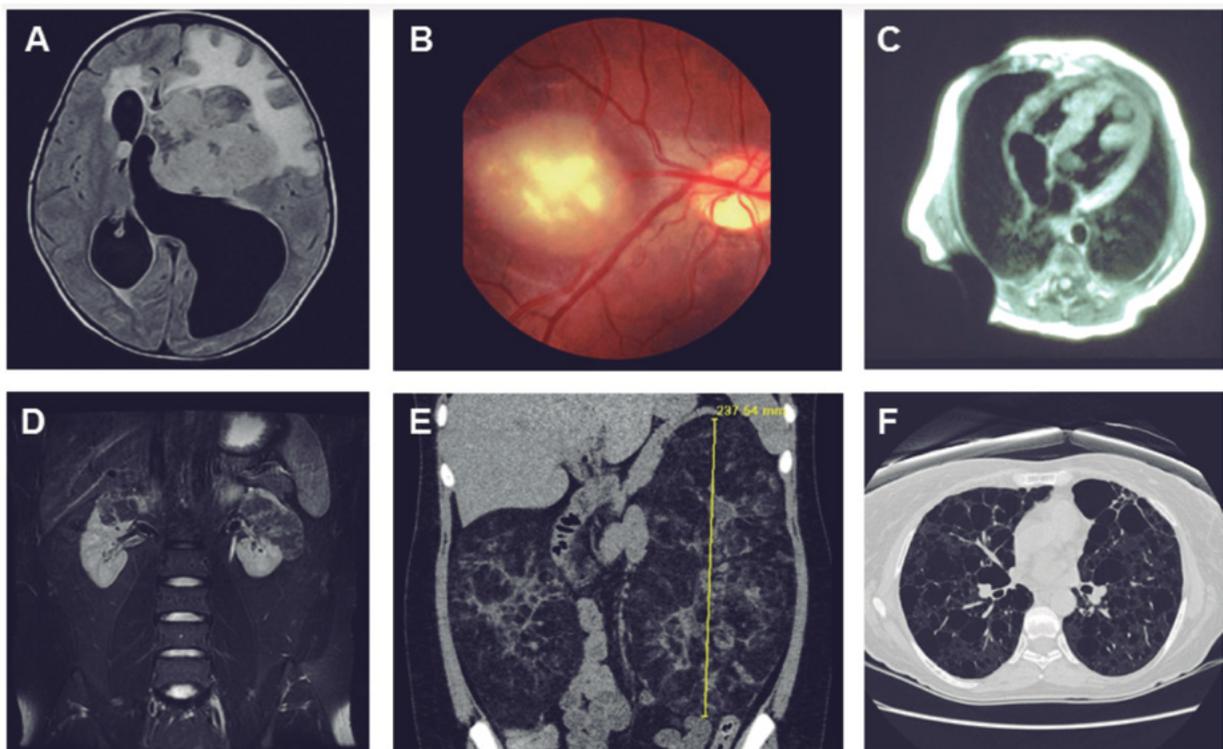
### Etiopatogenia

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 y número (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.

## MANIFESTACIONES DE LA ECLEROSIS TUBEROSA



*A: astrocitoma cerebral*

*B: hamartoma retiniano*

*C: rabiomioma cardíaco*

*D: angiomiolipomas renales*

*E: Sd de genes contiguos PKD1/TSC2*

*F: linfangioleiomiomatosis pulmonar*

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 nin-

guno de los progenitores tengan la enfermedad. Esto se debe a que aparecen nuevos errores (mutaciones) en los genes de las células germinales (óvulo o espermatozoide) que formarán el nuevo embrión.

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



## Clínica

Esta enfermedad pertenece a 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 confeti.
- Parches rojos en la cara que contienen muchos vasos sanguíneos (angiofibroma).
- 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.

## Perspectivas de tratamiento

Recientemente se ha aprobado el Everólimus para el tratamiento de los astrocitomas asociados a la ET y para los angiomiolipomas renales (Sept 2014, pendiente aprobación en España). La actuación de este fármaco se basa en frenar el 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.





**NEFROPATÍA POR  
MUTACIONES EN EL  
GEN HNF1B**

## Introducción:

El gen *HNFIb* codifica información para la síntesis del factor hepatocitario nuclear 1b, que es un factor de transcripción involucrado en la organogénesis, esto es, la formación de los órganos durante el periodo embrionario. En estudios experimentales en animales, se ha visto que participa en el desarrollo de hígado, páncreas, riñones, gónadas, pulmones e intestino.

Este factor fue descrito por primera vez al estudiarse ciertos subtipos diabetes MODY (*maturity onset diabetes of the youth, diabetes juvenil de aparición en la madurez*), un grupo especial de diabetes de origen genético que afecta a personas jóvenes, ya que algunas mutaciones en dicho factor pueden provocarla. Posteriormente se descubrió que muchos de los pacientes que tenían este tipo de diabetes, además padecían enfermedad renal no claramente relacionada con nefropatía diabética, por lo que se empezó a sospechar un origen genético de la misma. Las actuales técnicas de diagnóstico molecular han permitido descubrir mutaciones en el gen *HNFIb* en niños y adultos con enfermedad renal de estas características.

La nefropatía por mutaciones *HNFIb* se puede considerar una nefropatía intersticial crónica, y como tal, cursa con insuficiencia renal de lenta progresión y escasa pérdida de proteínas por la orina. A diferencia de otras enfermedades renales, no suele producir hipertensión. Algunos datos característicos de la enfermedad son la posibilidad de que existan anomalías ecográficas de los riñones (quistes, malformaciones) y alteraciones analíticas como hiperuricemia, hipomagnesemia. Aunque no siempre existen, la presencia de diabetes juvenil y malformaciones genitourinarias deben hacer sospechar el diagnóstico.

## NEFROPATÍA POR MUTACIONES EN EL GEN *HNFIb*

- Características
- Sospecha diagnóstica
- Pruebas complementarias
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Pronóstico

## Características

La nefropatía *HNF1b* es una enfermedad renal de origen genético. Las mutaciones en el gen *HNF1b* se transmiten de forma autosómica dominante, lo que significa que los descendientes de un miembro afectado tienen un 50% de probabilidad de heredar la enfermedad. Sin embargo, que un individuo tenga la mutación no implica que alguno de sus progenitores forzosamente deba padecerla, ya que se ha demostrado que existe un gran porcentaje de casos en los que la mutación es “*de novo*”, esto es, de nueva aparición en la familia. Esta última particularidad hace que el diagnóstico sea complicado, especialmente en los adultos.

**Las mutaciones en el gen *HNF1b* se transmiten de forma que los descendientes de un miembro afectado tienen un 50% de probabilidad de heredar la enfermedad.**

La enfermedad puede diagnosticarse tanto en niños como en adultos. En el caso de los niños, la sospecha viene dada por técnicas de imagen, ya que la mayoría de casos diagnosticados hasta la fecha presentan alteraciones ecográficas de los riñones (riñones hiperecogénicos, presencia de quistes, hipoplasia renal) y siempre habiendo descartado otras patologías de mayor prevalencia y gravedad como puede ser la poliquistosis renal autosómica recesiva. Estos hallazgos ecográficos se pueden encontrar incluso antes de que el niño nazca, en el último tri-

mestre del embarazo. El grado de afectación en la función renal al nacimiento es variable, pudiendo oscilar entre la normalidad o la insuficiencia renal grave, aunque lo más frecuente es que exista un deterioro leve con progresión lenta.

**La enfermedad puede diagnosticarse tanto en niños como en adultos.**

En los adultos, esta patología puede ser mucho más complicada de diagnosticar. Las pruebas de imagen no son tan sugestivas como en los neonatos, puesto que hay pacientes que pueden presentar riñones normales en la ecografía, aunque lo más frecuente es la presencia de quistes. En este último caso es obligado realizar un despistaje de poliquistosis renal autosómica dominante.

Los pacientes suelen presentar insuficiencia renal leve o moderada, con una evolución lenta, de modo que pueden tardar muchos años en llegar a hemodiálisis, o no necesitarla a lo largo de su vida. No obstante, la progresión de la enfermedad está muy influenciada por la existencia de otros factores que puedan acelerarla, como son la presencia de hipertensión esencial, diabetes, obesidad.

**Los pacientes suelen presentar insuficiencia renal leve o moderada, con una evolución lenta**

A diferencia de otras patologías renales que afectan a los glomérulos, la nefropatía *HNF1b* se comporta como una enfermedad que afecta al intersticio, y como sucede en estos casos, la proteinuria es mínima y es raro que exista hipertensión de causa renal. No obstante, ésta puede aparecer cuando la insuficiencia renal es avanzada. En los controles bioquímicos rutinarios pueden encontrarse alteraciones analíticas características, como son la presencia de hiperuricemia desproporcionada al grado de insuficiencia renal y niveles bajos de magnesio en sangre con eliminación de magnesio urinario elevada.

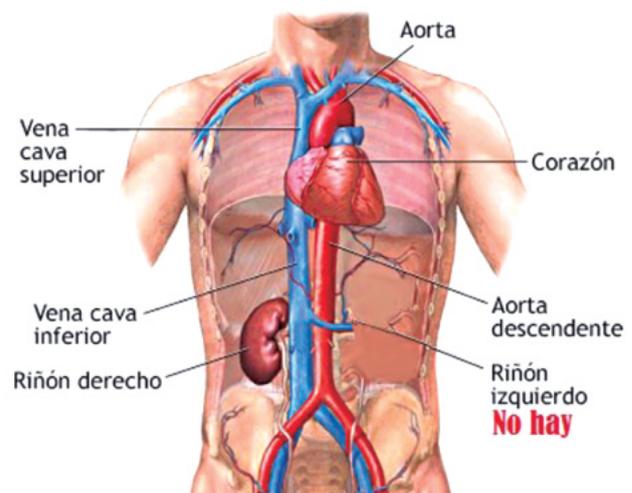
**La nefropatía *HNF1b* se comporta como una enfermedad que afecta al intersticio**

La presencia de diabetes no es constante. En caso de existir, suele ser diabetes de inicio a edades tempranas, y generalmente con más miembros jóvenes de la familia afectados por ella. En las mujeres puede ser diabetes gestacional. En algunos casos se ha encontrado alteración en el perfil de enzimas hepáticas, aunque sin evidencia de enfermedad hepática.

**La presencia de diabetes no es constante.**

Finalmente, algunos pacientes pueden presentar malformaciones genitourinarias, aunque éstas son muy poco frecuentes. Los casos descritos incluyen malformaciones uterinas (útero bicorne o útero rudimentario), ausencia de uno o dos ovarios o megauréteres.

**Algunos pacientes pueden presentar malformaciones genitourinarias, aunque son poco frecuentes.**



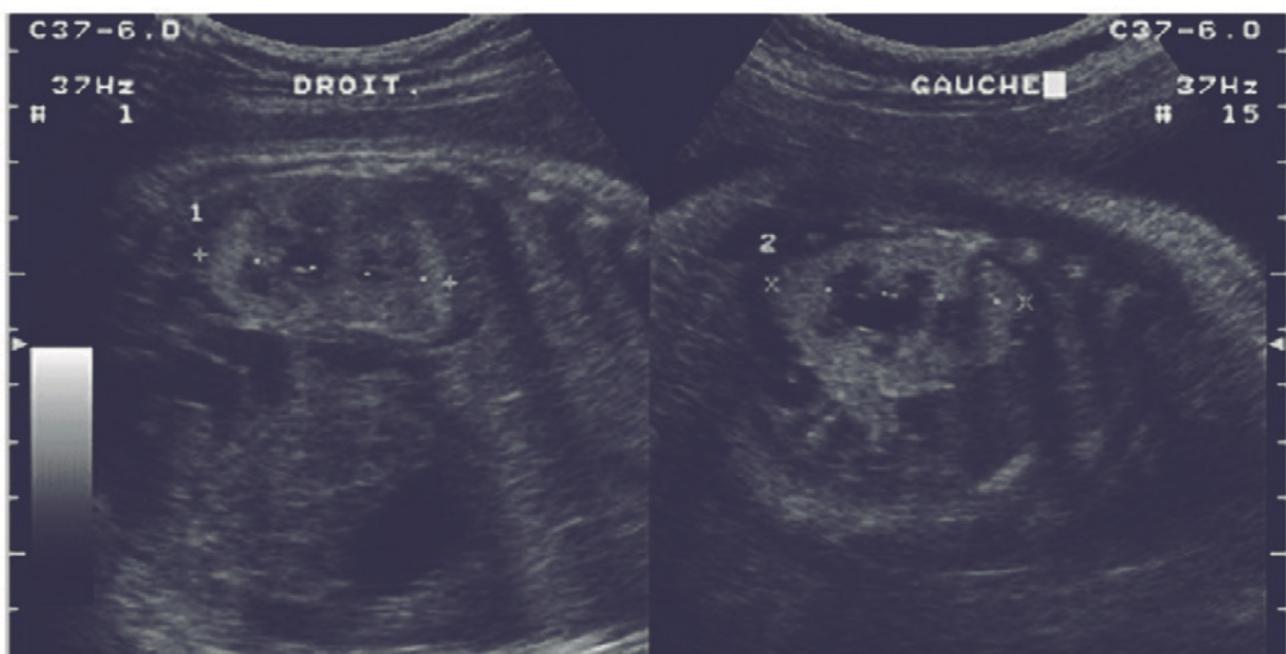
## Sospecha diagnóstica

El diagnóstico de la enfermedad puede ser muy complejo y llevar años. Por una parte, se trata de una enfermedad emergente, desconocida hasta hace relativamente poco tiempo y que puede resultar novedosa para muchos nefrólogos que no se dedican en su práctica diaria a las nefropatías hereditarias. Por otro lado, aunque la mutación sea idéntica entre miembros afectados de la misma familia, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables. Por todo ello, es muy probable que existan muchos casos no diagnosticados, con la etiqueta de “nefropatía intersticial crónica no filiada”.

Como se ha mencionado previamente, existen muchos casos donde la mutación es nueva en la familia, por lo que la ausencia de antecedentes familiares de enfermedad renal no excluye el diagnóstico. En caso

contrario, el patrón de herencia es autosómico dominante, de modo que todas las generaciones podrían tener al menos un miembro afectado.

En niños se puede sospechar la enfermedad por las alteraciones ecográficas pre o postnatales. En adultos es obligatorio pensar en esta entidad cuando nos encontramos con un paciente que reúne las siguientes características: antecedentes de diabetes de inicio temprano, nefropatía intersticial, hiperuricemia, hipomagnesemia, quistes renales en ecografía y presencia de útero bicorne si es mujer. Pero dada la variable presentación clínica de los pacientes, es casi excepcional encontrar casos que reúnan todas estas características.



*Ecografía de riñones hiperecogénicos*

## Pruebas complementarias

Como en todo paciente con insuficiencia renal, es necesario un estudio reglado de función renal incluyendo análisis de la orina recogida en 24 horas. En sangre se analizarán los niveles de ácido úrico, magnesio, transaminasas y perfil glucémico. En orina deberá medirse la excreción fraccional de magnesio y urato, reabsorción tubular de fosfato y calciuria. Debe realizarse una prueba de imagen por ultrasonidos para detectar la presencia de malformaciones o quistes renales. En algunos casos concretos el nefrólogo puede solicitar otras pruebas de imagen, como TC o RMN para definir mejor las lesiones quísticas y descartar otras patologías.

La única forma de llegar a un diagnóstico certero de la enfermedad es demostrar la mutación del gen *HNF1b* mediante estudio genético. Existen diversas técnicas de diagnóstico molecular para detectar pérdidas de fragmentos del gen, que es lo más frecuente, o cambios en su secuencia. Sea cual sea el tipo de mutación, no se ha visto que esto tenga relación con la gravedad de la enfermedad. Para realizar el estudio genético, es suficiente con obtener una muestra de sangre del paciente para extraer ADN de los leucocitos y posteriormente realizar el estudio mutacional.

La biopsia renal, que es una herramienta fundamental para el diagnóstico de muchas enfermedades renales, en esta entidad sólo aporta información inespecífica o datos de cronicidad de la enfermedad, pero nunca nos revelará el diagnóstico definitivo. Dado que se trata de una prueba invasiva, no exenta de riesgos potencialmente graves, es importante sospechar la enfermedad por la posibilidad de realizar un estudio genético que es mucho más seguro y definitivo.

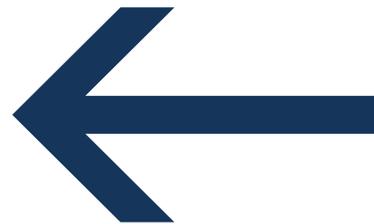
**La única forma de llegar a un diagnóstico certero de la enfermedad es demostrar la mutación del gen *HNF1b* mediante estudio genético**





## Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico para esta patología, dado el reciente conocimiento de la misma. Es importante que el nefrólogo actúe sobre todos aquellos factores que pueden influir en la progresión de la enfermedad, persiguiendo conseguir un óptimo control de la presión arterial y de la glucemia. Una vez confirmado el diagnóstico, deberá darse información al paciente sobre el pronóstico y ofrecer un adecuado consejo genético. Es de esperar que el conocimiento sobre la enfermedad progrese y así se llegue a conseguir un tratamiento para la misma.



## Pronóstico

En general se trata de una enfermedad de curso benigno. La insuficiencia renal progresa lentamente a lo largo de los años, aunque tarde o temprano es probable que el paciente llegue a requerir hemodiálisis, en especial en aquellos que debutan a edades muy tempranas.

Los pacientes pueden ser sometidos a trasplante renal sin mayores riesgos que otros pacientes con insuficiencia renal. La enfermedad no recidiva en el trasplante, y la supervivencia del injerto renal suele ser excelente. Existe mayor riesgo de desarrollar diabetes post-trasplante, con necesidad de insulina, como efecto secundario de ciertos fármacos inmunosupresores. En el caso de que el trasplante sea de donante emparentado, es importante realizar estudio genético al familiar para descartar la mutación.



# LOS AUDIOS DE LAS JORNADAS

¿Sabes que las últimas jornadas de la AIRG-E están disponibles en audio en la página web?

Los puedes escuchar al momento o bien descargarlos para oírlos luego.

Solo tienes que acceder a la web:

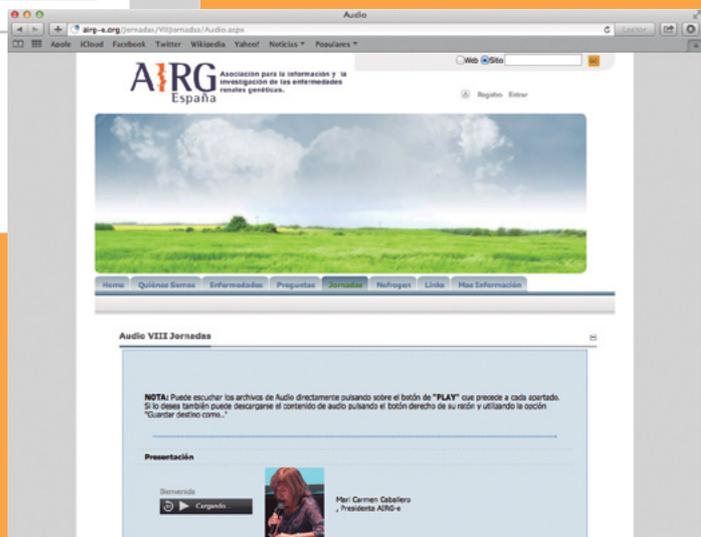
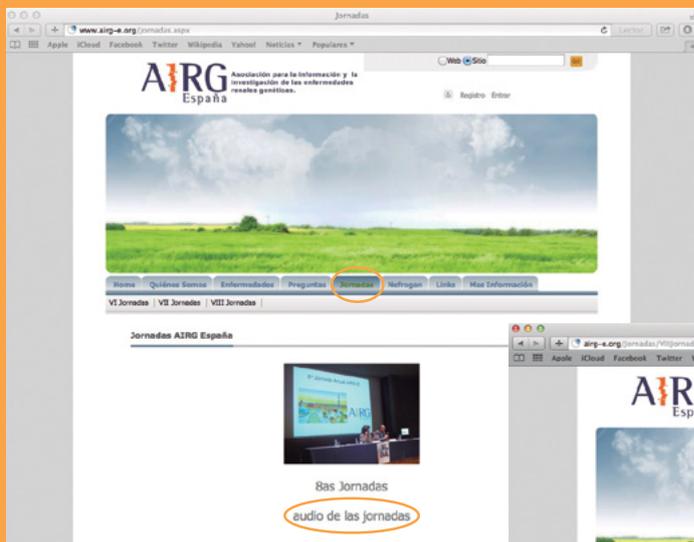
[www.airg-e.org](http://www.airg-e.org)

Una vez allí, entrar en la pestaña "Jornadas"

y una vez dentro escoger en cada jornada su página de audio.

De cada uno de ellos disponemos de las ponencias médicas, de los testimonios de los pacientes y asociaciones y de talleres de adultos y pediátrico, con cada una de las preguntas que los asistentes realizaron a los médicos.

¡No te lo pierdas!



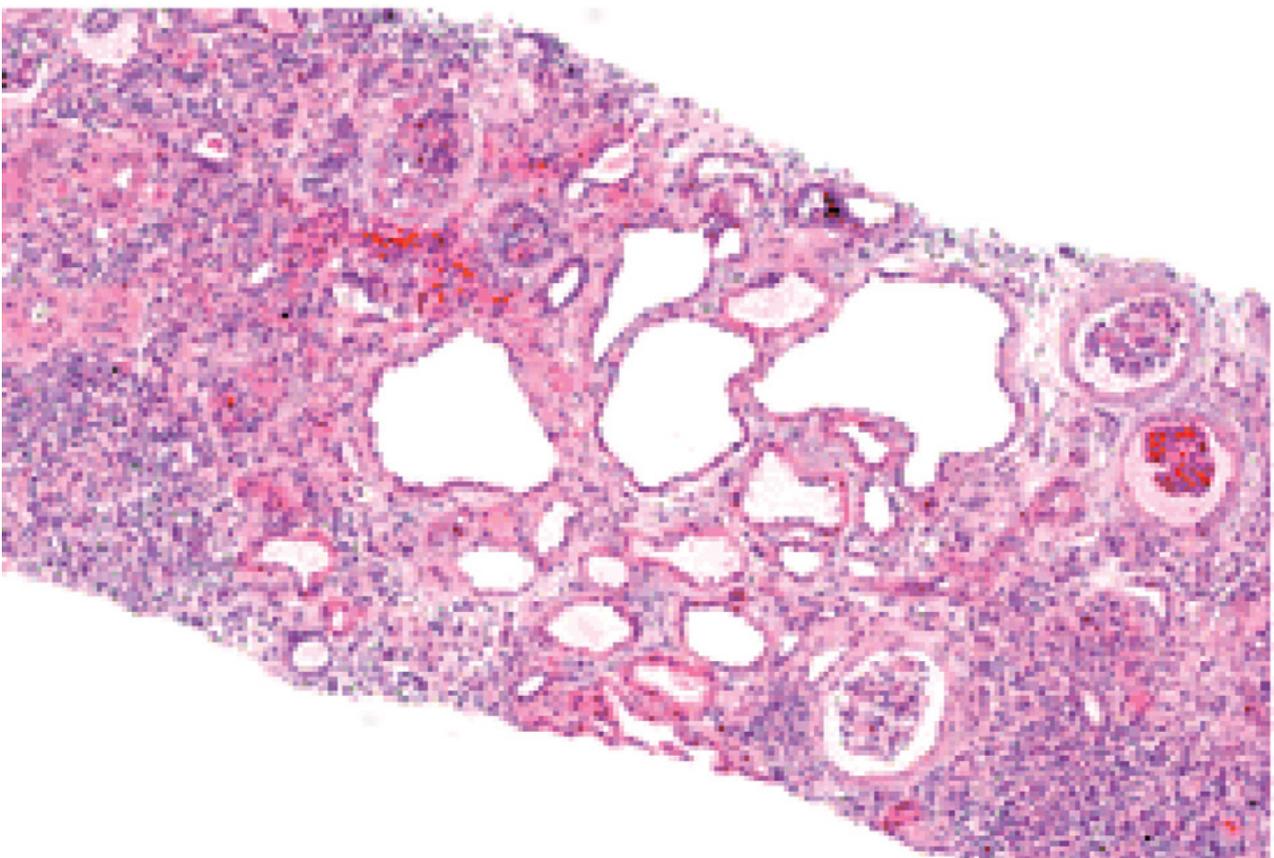
# NEFRONOPTISIS

## Introducción:

La nefronoptosis es una enfermedad renal hereditaria que progresa a una insuficiencia renal terminal, siendo la causa genética más frecuente de iniciar tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante) en las tres primeras décadas de la vida.

## NEFRONOPTOSIS

- Características
- Presentación Clínica





## Características

Se caracteriza por falta de concentración de la orina, poliuria (orinar mucho) 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 (retraso 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?

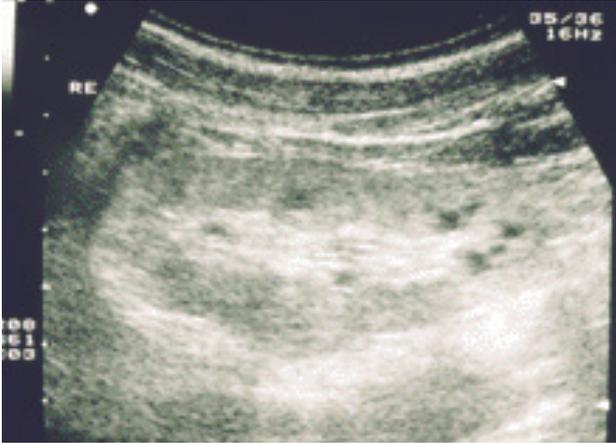
## Presentación clínica

Se han descrito mutaciones en más de diez genes (llamados NPHP) que se alteran en la nefronoptosis, 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 nefroquistinas, 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, en el gen NPHP-1 que codifica una proteína alterada: la nefroquistina tipo 1.

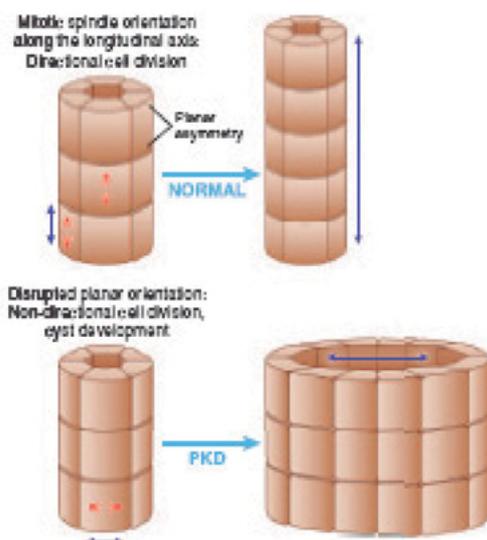
Las últimas investigaciones han demostrado que la patología de la nefronoptosis reside en los cilios, debido a la alteración de las nefroquistinas que forman parte de su estructura. Los cilios son unas prolongaciones digitales de la membrana que se localizan en el extremo de algunas células. Están formados 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 unos orgánulos que se encuentran en todas las células) migran a cada extremo de la célula formando unos filamentos que sirven 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.



En la nefronoptosis se alteran las nefroquistinas, 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. 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 exterior, 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 nefroquistina 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 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 gracias 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.

**PQRAD -  
POLIQUISTOSIS RENAL  
AUTOSÓMICA  
DOMINANTE**

### Introducción:

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD -en inglés-) es un padecimiento con desarrollo posterior de quistes en los riñones y un alargamiento de los mismos. Las manifestaciones de esta enfermedad incluyen anomalías en la función renal, hipertensión, dolor renal, e insuficiencia renal. Aproximadamente el 50% de los pacientes con Enfermedad poliquística autosómica dominante presentan los síntomas finales hacia los 60 años, Sin embargo la enfermedad es sistémica presentando quistes en otros órganos como el hígado (lo cual puede desencadenar una cirrosis), vesículas seminales, páncreas, y aracnoides y anomalías no quísticas tales como aneurismas intracraneales y dolicoectasias, dilatación de la aorta, y disección de la aorta torácica, prolapso de la válvula mitral, y hernias en la pared abdominal.

Los síntomas iniciales en los monos y seres humanos son: hipertensión, fatiga, y dolores severos en la espalda y costados, infecciones en el tracto urinario. La enfermedad conduce frecuentemente al desarrollo de Insuficiencia renal crónica y puede resultar en la pérdida total en la función renal, lo que requiere un cierto tipo de diálisis.

## **POLIKUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE**

- **Diagnóstico**
- **Hipertensión y riesgo cardiovascular.**
- **Seguimiento de la enfermedad renal crónica.**
- **Embarazo**
- **Sangrado quístico**
- **Infección quística**
- **Dolor crónico**
- **Tratamiento renal sustitutivo (TRS)**
- **Poliquistosis hepática**
- **Aneurismas intracraneales**
- **Niños**

## Resumen de las recomendaciones de las guías clínicas de poliquis- tosis renal autosómica dominante elaboradas por el grupo de tra- bajo de enfermedades renales hereditarias de la sociedad españo- la de nefrología 2014

*Bajo el auspicio de la Sociedad Española de Nefrología, RedinRen y  
la AIRG-E.*



### Diagnóstico

- Se debe aconsejar a un paciente diagnosticado de PQRAD que informe a sus familiares de primer grado sobre el diagnóstico y debe ofrecerse a los mismos el despistaje de la misma enfermedad.
- Debe ofrecerse siempre consejo genético.
- La ecografía es la herramienta diagnóstica de cribaje recomendada para los familiares de un caso índice.
- La tomografía computarizada (TAC) se debe utilizar en casos dudosos o en aquellos con sospecha de otra patología renal asociada tal como como litiasis o tumores.
- La resonancia magnética (RM) se debe reservar para el seguimiento de volumen renal en ensayos clínicos y en algunos casos para distinguir un quiste renal de un tumor.
- El diagnóstico genético de rutina de PQRAD no está recomendado si el diagnóstico clínico y por imagen es claro.

**Las situaciones específicas en las que el diagnóstico genético de PQRAD está indicado son: donante vivo potencial de una familia con PQRAD, pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD con diagnóstico clínico incierto, debut muy temprano de la enfermedad y diagnóstico genético preimplantacional.**

**El método de diagnóstico genético debe escogerse según la presentación clínica, las características de la familia y las técnicas de diagnóstico genético disponibles.**

**El análisis mutacional de *PKD1* y *PKD2* puede ser usado tanto para los casos familiares como esporádicos, incluso cuando el diagnóstico es incierto.**

**El análisis mutacional de *PKD1* y *PKD2* es actualmente el método de diagnóstico genético de elección en la mayoría de casos, especialmente cuando la indicación es el diagnóstico pre-implantacional.**

**Es muy recomendable el análisis mutacional de *PKD1* y *PKD2* en los casos con un inicio muy temprano de la enfermedad y en los candidatos a donante vivo de una familia con PQRAD.**



## Hipertensión y riesgo cardiovascular

- Se deben implementar cambios en el estilo de vida: mantener un peso adecuado, realizar ejercicio aeróbico de forma regular y limitar el consumo de sal a un máximo de 6 gr/d.
- Se recomienda realizar automedida de la presión arterial (PA) o monitorización ambulatoria de la presión arterial para conseguir un diagnóstico precoz de hipertensión.
- El objetivo de PA en la consulta debería ser similar al de otros pacientes con enfermedad renal crónica hasta disponer de los resultados del estudio HALT.
- El tratamiento farmacológico antihipertensivo debería incluir un inhibidor del SRAA (...sartan, ...pril) como primera opción, en base a sus teóricas ventajas.
- Se deberá evaluar el riesgo cardiovascular y tratar todos aquellos factores de riesgo cardiovascular modificables según las guías de enfermedad renal crónica.



## Seguimiento de la enfermedad renal crónica

En la actualidad no existe ningún tratamiento aprobado como indicación específica para frenar la pérdida progresiva de la función renal en la PQRAD en nuestro país.

- Se recomienda una ingesta elevada de agua libre, al menos, de 2 a 3 litros al día, en el caso de ERC estadios 1-3.
- La administración a largo plazo de medicamentos nefrotóxicos debería evitarse.
- Debe realizarse un seguimiento por el nefrólogo, periódicamente, según el Filtrado Glomerular, que incluya analítica y ecografía renal. Los pacientes adultos sin insuficiencia renal y con tensión arterial controlada pueden ser visitados anualmente.

El volumen renal total es el mejor predictor del pronóstico renal en pacientes con PQRAD y se recomienda la realización de ecografías seriadas para el seguimiento del paciente poliquístico debido a su costo y la falta de contraindicaciones. La resonancia magnética (RM), aunque es más sensible, se reserva para ensayos clínicos. Es probable que una RM simplificada se pueda usar en la práctica clínica en un futuro próximo.

Los pacientes deben evitar situaciones que conlleven un elevado riesgo de trauma abdominal.



## Embarazo

- El embarazo no se recomienda en mujeres con PQRAD e insuficiencia renal.
- Las gestantes hipertensas con PQRAD deberían ser controladas como embarazo de alto riesgo.
- Las mujeres embarazadas normotensas con PQRAD no necesitan un seguimiento especial.

---

## Sangrado quístico

- Se sugiere tratamiento sintomático de la hemorragia quística mediante reposo en cama, analgésicos y en caso de hematuria, hidratación suficiente para aumentar la diuresis hasta 2-3 litros por día.
- Se sugiere aconsejar el auto-tratamiento domiciliario de la hematuria macroscópica, siguiendo instrucciones pre-establecidas en pacientes con episodios previos de similares características al actual, salvo que el sangrado sea grave, persistente, en cuyo caso el paciente debe acudir a Urgencias.

---

## Infección quística

- Se recomienda hospitalizar al paciente con infección sintomática de quiste renal o hepático.
- Es recomendable realizar cultivos de orina y sangre ante la sospecha de infección urinaria o quística.
- En caso de sospecha de infección quística se recomienda antibioterapia empírica con quinolonas (pe ciprofloxacino).

---

## Dolor crónico

- Se sugiere identificar y tratar, si es posible, la causa del dolor crónico.
- Se sugiere tratamiento sintomático del dolor mecánico osteomuscular o secundario a aumento del tamaño renal.
- Se sugiere reservar los analgésicos opiáceos para los episodios de dolor agudo.
- Se sugiere considerar procedimientos invasivos si el dolor secundario al aumento del tamaño renal o hepático es incontrolable con tratamiento médico.

## Tratamiento renal sustitutivo (TRS)

- La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son modalidades válidas para pacientes con ERC terminal secundaria a PQRAD.
- La heparina se debe evitar durante la hemodiálisis en pacientes con hematuria franca y recurrente.
- El trasplante renal es la forma recomendada de tratamiento renal sustitutivo (TRS). El trasplante de donante vivo es una opción válida a considerar.
- La nefrectomía nativa electiva debe considerarse antes del trasplante renal cuando el tamaño del riñón impide la colocación adecuada del injerto. Si se realiza antes o durante el trasplante dependerá de la experiencia de cada centro.
- La nefrectomía de un riñón nativo también debe considerarse en caso de complicaciones tales como hemorragia o infección persistente.



## Poliquistosis hepática

- Los pacientes con enfermedad poliquística hepática moderada-severa deben evitar tomar estrógenos y fármacos que estimulen la acumulación de AMPc (Ej. cafeína).
- Ante la sospecha de infección quística debe realizarse un TAC. El tratamiento de elección es la administración de antibióticos (quinolonas pe. ciprofloxacino) durante al menos 6 semanas.
- La hemorragia intraquística debe diagnosticarse con RMN y debe ser tratada con analgésicos.
- El tratamiento de la enfermedad poliquística hepática sólo está indicado en pacientes muy sintomáticos. El objetivo del mismo es la reducción del volumen hepático. La cirugía de un hígado poliquístico ha de realizarla un cirujano experto, dada la anómala anatomía hepática y la alta morbilidad de los procedimientos quirúrgicos en estos casos.



## Aneurismas intracraneales

- La exploración más idónea para detectar aneurismas intracraneales es la angiografía mediante Resonancia Magnética. Si no es posible, el angio TAC es una alternativa aceptable.
- La detección preventiva de aneurismas intracraneales debe ser realizada solo en las situaciones que se resumen a continuación:
  - Historia familiar o personal de ACV o de aneurisma
  - Síntomas sugestivos de aneurisma
  - Trabajo o actividad en la que la pérdida de conciencia puede ser letal
  - Preparación para una cirugía electiva mayor
  - Ansiedad extrema del paciente en relación al riesgo de tener un aneurisma



## Niños

- El cribado para PQRAD en hijos de padres poliquísticos es cuestionable desde el punto de vista ético dado que no hay un tratamiento específico.
- Debe de efectuarse estudio por imagen en hijos de padres poliquísticos que presenten hipertensión arterial, hematuria y/o proteinuria.
- Los niños con un inicio muy precoz y severo de la enfermedad deben de ser sometidos a estudio genético para evaluar la contribución al fenotipo de otros genes implicados en enfermedades quísticas renales.
- Todos los niños con PQRAD con enfermedad sintomática deben de ser seguidos por un nefrólogo pediátrico.
- Debe de controlarse la tensión arterial en niños con riesgo de PQRAD.
- Si se detecta HTA, deben realizarse pruebas diagnósticas para confirmar la PQRAD e iniciar tratamiento con IECA.
- No se aconseja la evaluación rutinaria de manifestaciones extrarenales.



# POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Elisabet Ars, Carmen Bernis, Gloria Fraga, Víctor Martínez, Judith Martins, Alberto Ortiz, José Carlos Rodríguez-Pérez, Laia Sans, Roser Torra  
en nombre del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología.

## GUÍAS CLÍNICAS ESPAÑOLAS

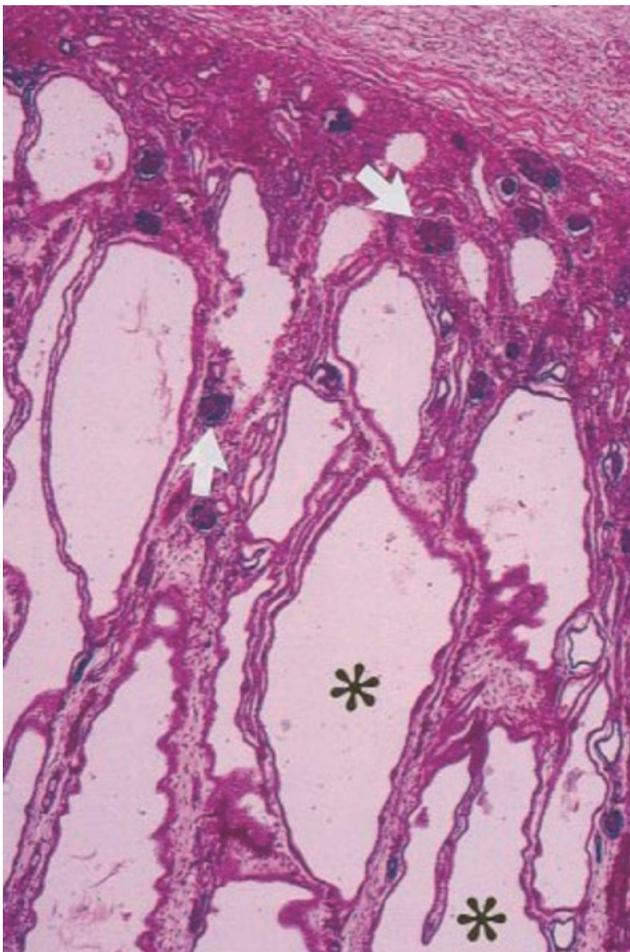


**PQRAR/  
POLIQUISTOSIS RENAL  
AUTOSÓMICA  
RECESIVA**



## Introducción:

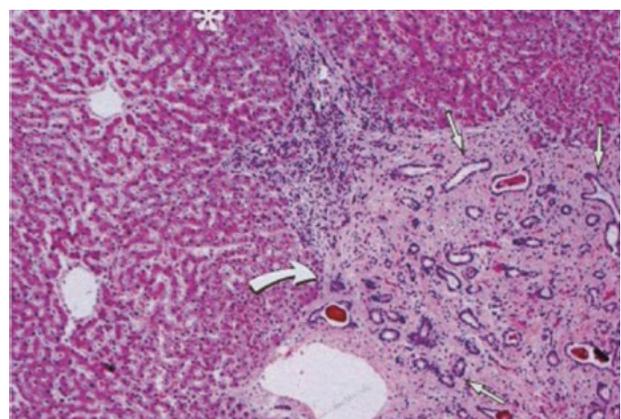
Se trata de una enfermedad hereditaria rara, afectando a uno de cada 20.000 a 40.000 recién nacidos. La enfermedad afecta tanto a niñas como a niños. Se transmite mediante una herencia autosómica recesiva, debido a un gen defectuoso (*PKHD1*) que se localiza en el cromosoma 6 y codifica para una proteína llamada fibroquistina. La patogénesis de la formación de los quistes no está bien definida pero estudios experimentales recientes dirigidos a frenar la aparición de quistes han dado resultados esperanzadores. Se ha demostrado una sobreexpresión de factores de crecimiento en modelos animales con esta enfermedad. La administración intraperitoneal de inhibidores de estos factores ha permitido frenar de forma eficaz la progresión de los quistes en modelos animales.



Riñón

## POLYQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA

- Formas de presentación
- Complicaciones
- Pronóstico
- Tratamiento sustitutivo



Hígado

## Formas de presentación

El modo de presentación de la poliquistosis infantil es muy variable. Puede producir sus efectos en la vida fetal, al nacimiento, en la primera infancia o más tarde. Los padres no tienen la enfermedad.

En el feto, el primer signo de poliquistosis puede ser una disminución de líquido amniótico (oligoamnios). La orina, que constituye una parte muy importante del líquido amniótico, no se produce en cantidad suficiente por parte de los grandes riñones poliústicos. De esta manera, el feto, comprimido dentro de la cavidad uterina no podrá desarrollarse de forma normal: se afecta la cara, las extremidades y el esqueleto. Así mismo los pulmones no pueden desarrollarse. En los casos más graves, esta hipoplasia pulmonar conducirá a la muerte por asfixia a las pocas horas de vida.

En otros casos menos severos, la ventilación mecánica permitirá al recién nacido adaptarse a la vida extrauterina y sobrevivir. También hay casos de diagnóstico en edad adulta y, por lo tanto, sin problemas al nacer.

En el recién nacido la poliquistosis recesiva se manifiesta por la presencia de riñones palpables, a menudo voluminosos. La hipertensión arterial es, a menudo, detectada ya en los primeros días de vida y precisa un tratamiento hipotensor energético.

Los fármacos de elección son los inhibidores del sistema renina-angiotensina. Pero, frecuentemente la hipertensión es refractaria a la monoterapia y deben asociarse varios fármacos. La afectación urinaria comprende una dificultad en la concentración de orina, originando poliuria que puede dar lugar a deshidratación.

La poliquistosis infantil se asocia a una afectación hepática de severidad variable. El hígado está alterado, como consecuencia de una fibrosis hepática y puede haber dilatación de los conductos biliares. La función hepática se mantiene normal. La fibrosis hepática comprime la circulación de la vena porta y da lugar a la aparición de hipertensión portal con las consiguientes varices esofágicas y riesgo de hemorragia digestiva. Esta situación requiere frecuentemente una intervención quirúrgica para mejorar la hipertensión portal y en ocasiones trasplante hepático.

La forma de presentación de la poliquistosis recesiva es variable. El diagnóstico se basa en el interrogatorio familiar ante y postnatal, la exploración física y la ecografía del recién nacido y los padres.

La palpación abdominal revela la presencia de grandes riñones (nefromegalia). El hígado se encuentra, a veces agrandado (hepatomegalia). Una vez se ha realizado el diagnóstico de poliquistosis se deben explorar a los hermanos y hermanas, incluso si no presentan ningún síntoma. La resonancia nuclear magnética permite detectar si existe dilatación de los canalículos biliares. Actualmente es factible la realización del estudio genético lo cual permite diagnosticar casos dudosos pero también permite el diagnóstico prenatal o la selección de embriones.

**Puede producir sus efectos en la vida fetal, al nacimiento, en la primaria infancia o más tarde. Los padres no tienen la enfermedad.**

## Complicaciones

Sea cual sea la forma de presentación inicial la evolución de la poliquistosis puede asociarse a complicaciones diversas: dificultad de nutrición, retraso de crecimiento, hipertensión. La infección ascendente de las vías biliares dilatadas comporta un riesgo de sepsis no despreciable. Este riesgo aumenta al estar el paciente inmunosuprimido tras un trasplante renal.

La evolución a la insuficiencia renal terminal es variable. Hay niños que precisan diálisis al nacer mientras que otros afectados por la enfermedad no precisan diálisis hasta la tercera o cuarta década de la vida. Puede retrasarse con un buen control de la hipertensión arterial.

## Pronóstico

El pronóstico de la poliquistosis infantil ha mejorado considerablemente en los últimos 20 años. El mejor soporte nutricional inicial, el mejor tratamiento de la hipertensión y de las infecciones, y el tratamiento conservador bien llevado de la insuficiencia renal crónica, explican por qué la fase terminal de la insuficiencia renal aparece actualmente mucho más tarde. Los estudios estadístico efectuados entre 1987 y 1997 muestran que la mortalidad es máxima en el primer mes de vida, y para los niños que han sobrevivido al periodo neonatal, las probabilidades de supervivencia son muy altas.

## Tratamiento sustitutivo

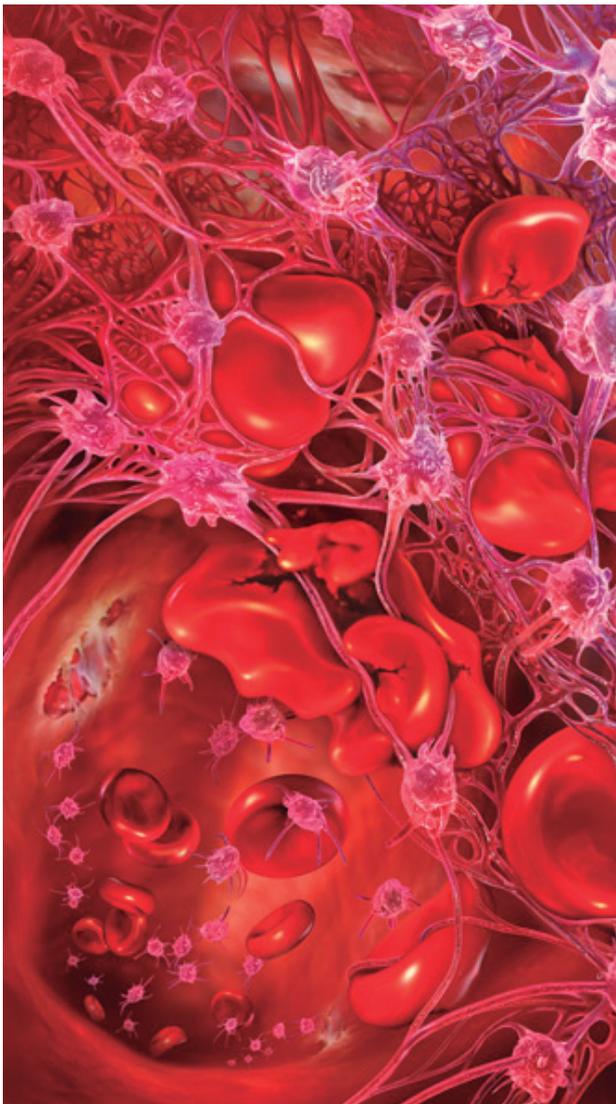
Cuando se hace necesario un tratamiento renal sustitutivo el niño puede entrar en un programa de diálisis/trasplante. Si es posible se puede hacer diálisis peritoneal. Si los riñones son de gran tamaño se puede realizar una nefrectomía uni o bilateral. El trasplante renal es la mejor manera de llevar una vida normal.



# **SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO**

## Introducción:

El Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) es una enfermedad ultra rara que afecta principalmente a los riñones pero también puede afectar a otros órganos como el cerebro, hígado, corazón, pulmones y sistema gastrointestinal. Se estima que su incidencia es de 2 casos por millón de habitantes. El SHUa se produce cuando una serie de proteínas del sistema inmune, denominadas sistema de complemento, se activan indebidamente o en exceso.



## SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

- ¿Qué sintomatología cursa?
- ¿Qué le ocurre?
- ¿Quién puede tratar esta enfermedad?
- Opciones de Tratamiento

Tradicionales

Transfusiones de Sangre

Infusiones de Plasma

La Plasmaféresis

Diálisis

Trasplantes renales

Trasplantes de Hígado y Riñón

Nuevas tecnologías farmacológicas

## ¿Qué sintomatología cursa?

Los síntomas iniciales pueden incluir cansancio, hinchazón, vómitos, palidez, fiebre y, a menudo, diarrea, pero sobre todo, disminución del volumen de orina. El Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHU Atípico) es una enfermedad muy grave y rara, cada caso es distinto de otro, lo que añade dificultad al diagnóstico y tratamiento, que ha de ser individualizado. Aunque no haya síntomas presentes, pueden producirse complicaciones clínicas por la enfermedad, incluso daño renal. El diagnóstico del SHU Atípico puede ser devastador para la familia, porque a menudo lleva meses de atención con el paciente hospitalizado, diálisis a largo plazo y un drástico cambio en el estilo de vida.

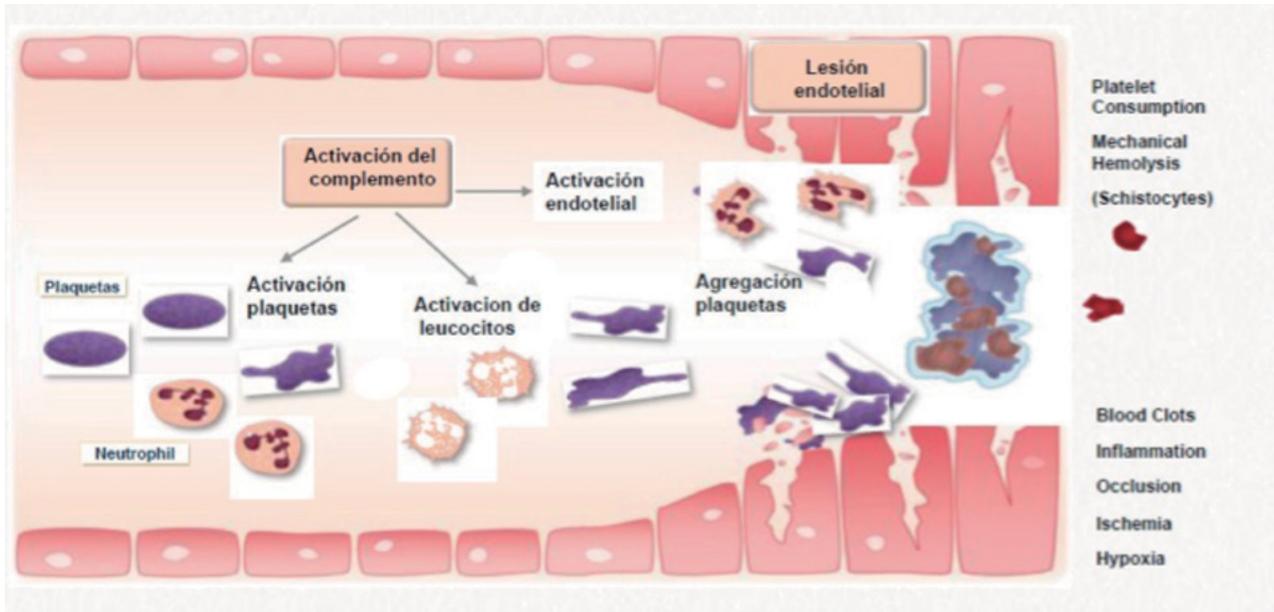


## ¿Qué ocurre?

Existe una desregulación del sistema del complemento dando lugar a una actividad desorganizada del mismo. Esta actividad desorganizada daña la pared de los vasos sanguíneos y produce pequeños coágulos. Los riñones son especialmente susceptibles a la inflamación y obstrucción por pequeños coágulos dando lugar a insuficiencia renal aguda y anemia grave. Cuando los riñones dejan de funcionar, el organismo no logra liberarse de las toxinas, disminuye la cantidad de orina producida y aumenta la cantidad de proteínas presentes en la orina. Este proceso puede dañar los riñones de forma permanente. Los riñones que funcionan mal también pueden causar presión arterial alta e hinchazón, y pueden además producir estrés en el corazón y los pulmones. Los coágulos de sangre también pueden afectar el corazón y el cerebro y pueden

causar episodios como convulsiones, ataques de corazón o accidentes cerebrovasculares. El SHU atípico y sus consecuencias son muy peligrosas y pueden ser mortales si no se recibe tratamiento por un equipo médico experimentado en un centro hospitalario especializado. El SHU atípico primario es una enfermedad genética por alteración de la regulación del complemento. Otras causas asociadas a SHU atípico son infecciones bacterianas, VIH, cáncer, embarazo, fármacos, enfermedades metabólicas y autoinmunes. Lo más frecuente es que la enfermedad se manifieste durante la infancia, pero también puede aparecer durante la vida adulta. Las personas con SHU Atípico en general tienen una recaída incluso después de una recuperación completa del episodio presentado inicialmente.





## ¿Quién puede tratar esta enfermedad?

Contar con especialistas informados es fundamental para el éxito del tratamiento del SHU Atípico. Nefrólogos, hematólogos, hepatólogos, así como los médicos de cabecera y pediatras, son los primeros grupos de doctores que deben estar bien informados y por tanto, deben poder diagnosticar el SHUa de forma rápida. También participan otros especialistas, como cardiólogos, inmunólogos y especialistas en terapia intensiva. Debido a la rareza de esta enfermedad muchos médicos nunca han tenido experiencia en el tratamiento de un caso de SHU Atípico. A menudo las familias tienen que recorrer largas distancias simplemente para recibir atención experimentada.



*Asociación Síndrome  
Hemolítico Urémico Atípico*



## Opciones de Tratamiento

### **Tradicionales:**

Si bien no existe una cura para el SHU Atípico, la aprobación de Soliris por parte de la FDA (U.S. Food and Drug Administration) y EMA (European Medicines Agency) ha traído una nueva esperanza a las familias que se enfrentan a esta enfermedad. Antes de la aprobación de Soliris, las siguientes intervenciones se utilizaban frecuentemente en el tratamiento del SHU Atípico. La disponibilidad de Soliris ha cambiado la forma en que se utilizan estas intervenciones hoy en día.

### **Transfusiones de Sangre:**

En general, las transfusiones de sangre han sido la primera línea de tratamiento cuando los pacientes con SHU Atípico ingresaban al hospital con anemia. Un paciente podría recibir concentrado de glóbulos rojos, sangre entera o plaquetas para lograr estabilizar su situación actual. Estos productos ayudan a que la sangre regrese a un nivel normal durante un período breve, pero no sirven para tratar la enfermedad. Durante una manifestación clínica grave de microangiopatía trombótica, un paciente con SHU Atípico podría depender de cientos de generosos donantes de sangre para seguir con vida.

### **Infusiones de Plasma:**

Los tratamientos con plasma han sido la forma más tradicional de tratar a los pacientes con SHU Atípico. Cuando se realiza una infusión de plasma, el plasma donado se transfunde a un paciente con SHU Atípico.

### **La Plasmaféresis:**

Ha de establecerse lo antes posible ante el diagnóstico de SHU atípico. Es un proceso por el que se retira el plasma del paciente y se reemplaza por plasma con los factores reguladores del sistema de

complemento que están defectuosos en la enfermedad. Hasta hace pocos años era la única alternativa terapéutica y su eficacia era limitada.

### **Diálisis:**

El SHU Atípico puede causar que los riñones del paciente dejen de funcionar de forma permanente o temporal. Los riñones del paciente no pueden funcionar adecuadamente, deben someterse a diálisis que es una técnica que sustituye la función depuradora de los riñones dañados y evita las complicaciones del fallo renal, pero no es terapéutica porque no frena la enfermedad renal, la presión arterial ni las complicaciones en otros órganos.

### **Trasplantes Renales:**

Muchos pacientes con SHU Atípico sufren insuficiencia renal permanente. Históricamente los trasplantes renales no han sido una opción para estos pacientes debido al alto índice de recurrencia de la enfermedad. Actualmente la disponibilidad de Soliris permite que los pacientes y los médicos consideren el trasplante renal por menor probabilidad de que la enfermedad recurra en el riñón nuevo.

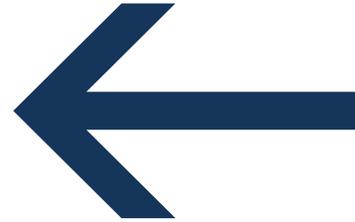
### **Trasplantes de Hígado y Riñón:**

En el caso de ciertas mutaciones, como la mutación en el factor H, se ha utilizado en alguna ocasión con éxito. Sin embargo, existen riesgos importantes asociados con un trasplante doble y hay opiniones diversas de la comunidad médica acerca de los beneficios y viabilidad de esta opción.

### **Nuevas terapias Farmacológicas:**

Los nuevos inhibidores del complemento, como Eculizumab (Soliris), han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento del SHUa y de las complicaciones asociadas. Eculizumab está aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento de pacientes con SHUa tanto adultos como pediátricos.

Soliris está aprobado para los pacientes pediátricos y adultos con SHU Atípico. Los ensayos clínicos han demostrado que Soliris puede ayudar a reducir las manifestaciones clínicas de la enfermedad y puede mejorar la calidad de vida de los pacientes. La disponibilidad de Soliris permite que los pacientes y los médicos puedan considerar el trasplante renal, debido a la menor probabilidad de que la enfermedad recurra en el riñón nuevo.



# SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE DE ORIGEN GENÉTICO

## Introducción:

El Síndrome Nefrótico (SN) es la manifestación clínica de una lesión renal que altera la permeabilidad del riñón favoreciendo la pérdida de proteínas por la orina. Como consecuencia se produce pérdida urinaria de proteínas, descenso de la albúmina en la sangre y retención de sodio y agua con edemas. La sintomatología deriva de esta situación: edemas, aumento de colesterol, hipercoagulabilidad con riesgo de trombosis, susceptibilidad a infecciones, desnutrición y progresión a insuficiencia renal crónica especialmente en pacientes que no responden al tratamiento.

Constituye la enfermedad glomerular pediátrica más frecuente. Su incidencia en la población menor a 16 años es de 2-7 nuevos casos por 100.000 niños por año, siendo la prevalencia de 15 casos por 100.000 niños. La edad de aparición más frecuente es de 2-8 años con máxima incidencia entre los 3-5 años y es más frecuente en varones.

## SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE DE ORIGEN GENÉTICO

- Etiopatogenia
- Síndrome nefrótico genético
  - Mutación en el gen *NPHS1*
  - Mutación en el gen *NPHS2*
  - Mutación en el gen *WT1*
  - Mutación en el gen *LAMB2*
  - Mutación en el gen *PLCE1*
  - SN por otras mutaciones genéticas
  - Formas esclerosis segmentaria
- Implicaciones terapéuticas
- Conclusiones



## Etiopatogenia

El SN se clasifica según la etiología en primario y secundario. Este último es debido a una enfermedad causal sistémica o infecciosa donde constituye una manifestación más en el contexto del cuadro clínico. Por el contrario, en el SN primario no se identifica ninguna enfermedad causal, él mismo es la única manifestación de enfermedad y se clasifica según la edad de la primera manifestación como congénito (primeros 3 meses de vida), infantil (de inicio entre los 3 y 12 meses de vida) e idiopático (a partir del año de vida). En el niño y menos frecuentemente en el adulto, se identifican diferentes formas genéticas de SN consecuencia de alteraciones en distintos genes responsables de la síntesis de las proteínas específicas implicadas en la integridad de la barrera de filtración glomerular renal (por donde atraviesa la sangre para convertirse en orina), que se manifiestan como un SN aislado o bien como parte de síndromes congénitos más complejos.

La importancia de diagnosticar e identificar las formas genéticas radica en que puede condicionar tanto el tratamiento como el pronóstico. El tratamiento fundamental del SN son los corticoides y en base a la respuesta se distinguen dos tipos clínicos: corticosensible (CS) y corticorresistente (CR). Esta clasificación condiciona la indicación de otros tratamientos inmunosupresores y representa un importante factor pronóstico.

La mayoría de pacientes con SN primario son CS y su evolución es favorable, pero un 15-20% son CR. Entre los pacientes CR que reciben un trasplante renal, la enfermedad recurre aproximadamente en 1/3 de ellos, lo que ha sugerido la existencia de factores circulantes responsables. En el SN de origen genético no responden al tratamiento pero no hay recurrencia tras el trasplante renal (por norma general).

## Síndrome nefrótico genético

Estudios recientes muestran que las mutaciones en 4 genes denominados gen de la nefrina (*NPHS1*), gen de la podocina (*NPHS2*), gen del tumor de Wilms (*WT1*) y de la laminina  $\beta 2$  (*LAMB2*) explican el 90% de los SN de comienzo en los 3 primeros meses de vida y 2/3 de los SN de comienzo entre los 4 y 12 meses de edad. También se han identificado recientemente otras mutaciones causantes de SN, como la mutación en el gen de la fosfolipasa C epsilon (*PLCE1*), del *TRPC6* y en la codificación de la proteína *CD2AP*.

### Mutación en el gen *NPHS1*:

- Codificador de nefrina, causa el llamado SN Congénito Tipo Finlandés, de herencia autosómica recesiva, común en población finlandesa, donde la incidencia es de 1 por 8.200 nacimientos, pero se da en todo el mundo. Se comporta como resistente a corticoides e inmunosupresores.

### Mutación del gen *NPHS2*:

- Codificador de podocina, causa un SN precoz aunque también se han descrito casos en adultos, con herencia autosómica recesiva, evolución a la insuficiencia renal y escasa incidencia de recidiva postrasplante. Se ha encontrado en el 40% de casos familiares y también en el 10-20% de SNCR esporádicos. No responden a tratamiento, aunque se refieren casos de remisión parcial con tratamiento inmunosupresor.

### Mutaciones en el gen *WT1*:

- Gen del tumor de Wilms, codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo renal y gonadal. Puede dar lugar a:

### Síndrome de Denys-Drash:

- Con herencia autosómica dominante con diferentes mutaciones distribuidas a lo largo del gen *WT1*. Caracterizado por la asociación de tumor de Wilms, pseudohermafroditismo masculino y SN CR.

### Síndrome de Frasier:

- Con herencia autosómica dominante con mutación en el exón 9 del gen *WT1*. Caracterizado por la asociación de gonadoblastoma, pseudohermafroditismo masculino, SNCR que se manifiesta en la 1ª década de la vida o incluso más tarde y progresa lentamente a la insuficiencia renal en la 2ª y 3ª década de la vida.

### Esclerosis mesangial difusa aislada:

- SN aislado, con lesión histológica de esclerosis mesangial difusa y presentación en los primeros 3 meses. Debe investigarse mutación del *WT1* en pacientes con SN CR y fenotipo femenino o masculino con anomalías genitales. Es necesario el despistaje de tumor de Wilms y genital.

### Mutaciones del gen *LAMB2*:

- Que codifica la proteína Laminina  $\beta 2$  de la membrana basal glomerular, causando el llamado **Síndrome de Pierson** de herencia autosómica recesiva, con proteinuria presente al nacimiento, rápida evolución a la insuficiencia renal y alteraciones oculares.

### Mutaciones en el gen *PLCE1* (*NPHS3*):

- Que codifica la fosfolipasa C epsilon. Condiciona un SN de comienzo en el primer año de vida, rápida evolución a la insuficiencia renal y herencia autosómica recesiva. La nefropatía no recidiva postrasplante.

### SN en el contexto de síndromes por otras mutaciones genéticas:

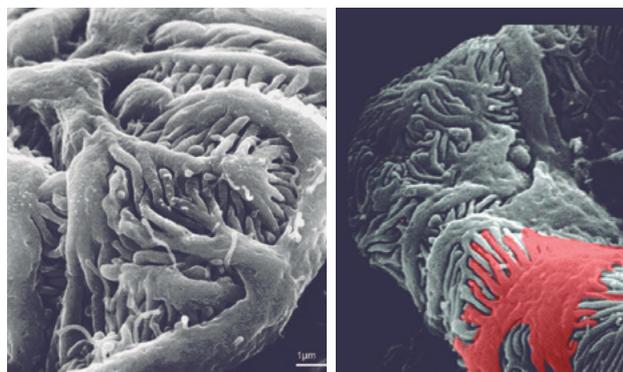
**Síndrome de Schimke.** Mutaciones en el gen *SMARCAL1* con herencia autosómica recesiva. El SN se asocia con un desorden multisistémico de displasia espondiloepifisaria, defecto inmunitario y complicaciones de procesos oclusivos vasculares e isquemia cerebral.

**Síndrome de Galloway.** SN de comienzo precoz asociado a microcefalia, anomalías cerebrales, retraso mental, hernia de hiato, dismorfia y talla corta.

**Síndrome de nail-patella.** Mutaciones en el gen *LMX1B*, de herencia autosómica dominante con SN y displasia esquelética y ungueal.

### Formas de Esclerosis Segmentaria Focal autosómicas dominantes:

- Grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por el inicio de proteinuria en la adolescencia o adulto joven y posterior fallo renal. Las tres más importantes son causadas por mutaciones en el gen codificador de la  $\alpha$  actinina 4 (*ACTN4*), el de la formina (*INF2*) en el gen de *TRCP6*. Otras mutaciones son ocasionalmente referidas con alteración en la proteína *CD2AP*.



Las fig. muestran podocitos "abrazando" vasos capilares renales. Estas estructuras son las dañadas en el síndrome nefrótico.

## Implicaciones terapéuticas

Actualmente el conocimiento de los mecanismos moleculares del SN hace imprescindible realizar estudio genético en todos los niños con SN de comienzo en los primeros 12 meses de vida y en todos los pacientes que no hayan respondido a corticoides, independientemente de la edad de presentación de la enfermedad.

La actitud terapéutica general ante todo paciente con SN y especialmente CR, sea genético o no, debe observar ciertas premisas fundamentales:



- Realizar un tratamiento de mantenimiento correcto: una adecuada nutrición con dieta hipercalórica, normoproteica e hiposódica. Prevenir infecciones con el cumplimiento del calendario vacunal general y antigripal, antivariola y antineumococo, evitando la vacunación bajo tratamiento con corticoides a dosis altas o medicación inmunosupresora. Extremar el cuidado y limpieza de la piel edematosa. Prevenir trombosis evitando inmovilizaciones prolongadas, punciones venosas repetidas y en casos de riesgo utilizar AAS o Heparina.
- Evitar y tratar complicaciones, con especial cuidado de los procesos infecciosos, trombóticos y situaciones agudas de edema pulmonar.
- Evitar la toxicidad de las medicaciones con un manejo juicioso de corticoides e inmunosupresores, diuréticos y perfusiones de albúmina IV.
- Realizar un tratamiento de renoprotección con el uso de hipolipemiantes, anti-proteinúricos y estricto control de la tensión arterial.
- Diagnóstico precoz de pacientes con evolución desfavorable a la Insuficiencia renal y Trasplante renal.



## Conclusiones

Los avances realizados en los últimos años en el campo de la investigación genética y en los nuevos fármacos han supuesto resultados muy positivos para estos pacientes. Lejos de constituir una enfermedad de origen desconocido y tratamiento empírico, el manejo terapéutico de los pacientes con SN genético y CR representa un cuidadoso equilibrio entre el beneficio y el riesgo terapéutico. Nos encontramos hoy al principio del camino que nos descubrirá las respuestas a nuestros interrogantes, posiblemente nuevas estrategias terapéuticas que supondrán mejores resultados y mejor calidad de vida.



# ¿Quieres colaborar?

## Juntos podemos llegar más lejos

### LLAMADA AL VOLUNTARIADO e INICIATIVAS

La AIRG-E busca voluntarios para participar en la vida asociativa en múltiples áreas:

- Asegurar la presencia de la AIRG-E en los hospitales
- Participar en labores de secretariado de la asociación
- Acompañar a la asociación en Jornadas y Reuniones
- Dar a conocer a la asociación
- Ayudar a la redacción de soporte a la información (revista etc.)
- Representar a la asociación en organismos públicos
- Promover donativos y nuevos socios
- Contribuir a la creación de "antenas" de la AIRG-E en distintas comunidades

AIRG-E - C/Cartagena nº 340-350 Barcelona 08025 T/ 933 704 968 · 690 302 872 · www.airg-e.org - e-mail: info@airg-e.org

## ¿QUIERES AYUDAR ECONÓMICAMENTE?

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: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

Domiciliación bancaria

ENTIDAD    OFICINA    CONTROL    Nº CUENTA  
□□□□    □□□□    □□    □□□□ □□□□ □□

También puedes hacer una aportación directa en nuestro número de cuenta:

**2100 0468 06 0200393304**

**AIRG**  
España

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



# X

## Jornada anual de la

# AIRG

España

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

**(Jornada para pacientes,  
familiares y amigos)**

Día:

**Sábado  
22 de Noviembre**

Lugar:

Auditorio Novartis. Gran  
Vía de les Corts Catalanes,  
764 - BARCELONA

Inscripciones en:

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

# AIRG

España

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

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

