
OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS ASOCIADAS A QUISTES RENALES BILATERALES

Hay un gran número de enfermedades y síndromes que se caracterizan por la presencia de quistes múltiples en ambos riñones. Algunas son hereditarias, otras adquiridas como consecuencia de la exposición a un factor que facilita el desarrollo de los quistes (como, por ejemplo, la toma prolongada de litio, un medicamento empleado ampliamente en el tratamiento de algunas enfermedades psiquiátricas).

Entre las enfermedades hereditarias renales que predisponen a la aparición de quistes, algunas, como en la PQRAD, se caracterizan por la presencia de múltiples quistes en ambos riñones. Estas enfermedades son menos habituales que la PQRAD y se distinguen de ella por:

- La edad en que se suelen detectar los quistes renales.
- La forma de transmisión dentro de la familia.
- El tamaño y la localización de los quistes renales (superficiales o profundos).
- La afectación de otros órganos tanto en el paciente como en sus familiares.
- A través de un test genético adecuado.

Tener un diagnóstico preciso es muy importante, ya que el control y seguimiento difieren entre estas enfermedades.

Poliquistosis renal autosómica recesiva

Esta variedad de la poliquistosis se caracteriza, como su nombre indica, por la transmisión autosómica recesiva y por lesiones que afectan al riñón y al hígado:

- En el riñón, los quistes se desarrollan solo a expensas de la porción terminal de los túbulo colectores.
- En el hígado, no hay quistes, pero sí que puede haber dilatación de las vías biliares en el interior del hígado y lo que siempre hay es fibrosis hepática.

En la mayor parte de casos se trata de una enfermedad que se detecta en la infancia. De forma más rara se detecta en la adolescencia y excepcionalmente en la edad adulta. Es una enfermedad rara, que afecta a un niño de cada 40.000.

LA TRANSMISIÓN EN LAS FAMILIAS Y EL GEN IMPLICADO

Esta enfermedad, de transmisión autosómica recesiva, afecta a las niñas y a los niños. El gen causante es el *PKHD1*, que está localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Codifica una proteína denominada poliductina (o fibroquistina) que interactúa con las policistinas 1 y 2 en los cilios primarios de las células de los túbulos renales y de los canales biliares.

LAS FORMAS PRECOCES

Actualmente, este trastorno se suele descubrir mediante una ecografía prenatal durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. La ecografía muestra los riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos (muy densos ya que están llenos de quistes microscópicos). En ocasiones los riñones son enormes, comprimen los pulmones y producen muy poca orina (oligoamnios). En esta situación se suele recurrir a la interrupción del embarazo ya que el feto tiene pocas expectativas de sobrevivir al parto.

En casos menos graves, el líquido amniótico presenta una cantidad normal, prueba de un mejor funcionamiento renal. El bebé nace con una insuficiencia renal de grado variable. Lo normal es que sea muy moderada. El principal síntoma es la hipertensión arterial, en ocasiones muy severa. Los actuales antihipertensivos, bastante potentes, permiten tratarla eficazmente. Estos niños requieren de un seguimiento médico constante durante los primeros meses.

En la infancia, la insuficiencia renal suele ser moderada y no evoluciona hasta la adolescencia. Varios estudios han constatado que estos niños tienen un 60% de posibilidades de llegar a los 15 años sin necesidad de tratamiento de remplazo renal (diálisis o trasplante).

La afectación hepática no suele dar síntomas en la infancia y se descubre en ecografías o resonancias magnéticas. Una tercera parte de los casos pueden manifestar una ralentización de la circulación sanguínea a través del hígado (hipertensión portal) que puede complicarse con hemorragias digestivas o, de forma más rara, por la infección de las vías biliares (colangitis).

LAS FORMAS TARDÍAS

Se manifiestan por el aumento de tamaño de los riñones y por la hipertensión arterial. Es muy posible que se desarrolle una insuficiencia renal en la adolescencia o en la edad adulta.

Esclerosis tuberosa

Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de tumores benignos que pueden afectar a diferentes órganos. La enfermedad se caracteriza por una gran

diversidad de manifestaciones clínicas con una evolución muy variable de un paciente a otro, incluso dentro de la misma familia, yendo de formas prácticamente no aparentes, limitadas a la piel, a formas más graves.

Se estima que afecta a una persona de cada 10.000.

LA TRASMISIÓN FAMILIAR Y LOS GENES

La transmisión es autosómica dominante. Afecta a niños y niñas. Hay dos genes que pueden ser responsables del trastorno: el *TSC1* localizado en el cromosoma 9 y el *TSC2*, localizado en el 16, junto al gen *PKD1*. Ambos genes son «supresores de tumores», su función es la de impedir la aparición de tumores.

El *TSC1* dirige la producción de una proteína, la hamartina, y el *TSC2* controla producción de tuberina. La hamartina y la tuberina se han de asociar para estar activas. Si una de estas dos proteínas no está o es anormal, entonces el complejo hamartina-tuberina no se forma o queda inactivo, permitiendo la formación de tumores.

LA AFECTACIÓN RENAL

Varía de un individuo a otro. La afectación renal más frecuente consiste en tumores benignos llamados «angiomiolipomas», en razón de su triple composición, vascular (angio), muscular (mio), y de grasa (lipoma). Estos tumores son habitualmente múltiples y bilaterales. Los angioliopomas y los quistes múltiples pueden coexistir. La afectación quística de los riñones es más frecuente con la forma *TSC2*. De forma más rara, se observan quistes múltiples bilaterales superponibles a la PQRAD. Esto es debido a una delección (supresión de una parte de un gen) que afecta a *TSC2* y *PKD1*.

Lo habitual es que el diagnóstico sea sencillo, ya que, en la edad adulta, el 95% de las personas afectadas presenten signos característicos. El diagnóstico puede ser menos claro en la infancia, ya que las manifestaciones son más discretas. Se la puede diagnosticar más fácilmente en los casos en que existen antecedentes familiares.

Enfermedad de von Hippel Lindau

Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de tumores benignos y malignos en diferentes órganos (retina, cerebelo, tronco cerebral, médula espinal, riñones y glándula suprarrenal). Su incidencia es aproximadamente de una persona de cada 40.000.

SU TRASMISIÓN FAMILIAR Y EL GEN

La enfermedad se transmite según el modelo autosómico dominante. Afecta tanto a niños como a niñas. Se debe a una mutación del gen supresor de tumores *VHL*, localizado en el cromosoma 3. La función de este gen es la de impedir la aparición de tumores. En los últimos años se han realizado importantes progresos en la comprensión de los mecanismos que producen la aparición de estos tumores. Estos hallazgos han abierto vías de desarrollo hacia nuevos tratamientos para esta enfermedad y para el cáncer renal no hereditario.

LA AFECTACIÓN RENAL

Esta afectación puede provocar ocasionalmente quistes renales de aspecto similar a los de la poliquistosis renal, pero en número más escaso. En muchos quistes son frecuentes los tumores, con la particularidad de ser habitualmente bilaterales y múltiples en el mismo riñón. El diagnóstico suele basarse en el historial familiar y en la presencia de una manifestación evidente (como un tumor en el sistema nervioso o en la retina). En la actualidad se realiza siempre la confirmación genética.

Enfermedades ligadas al gen *HNF-1β*

El factor *HNF-1β* (*hepatocyte nuclear factor-1 beta*) está codificado por el gen *TCF2* situado en el cromosoma 17. Esta proteína interviene en el desarrollo precoz de diferentes órganos: el hígado, los riñones, el aparato urinario y genital, el intestino y el páncreas.

Se desconoce aún su incidencia en la población general.

La transmisión es autosómica dominante.

Las mutaciones del gen *TCF2* fueron ya descritas (en 2001) para pacientes adultos que presentan una afectación renal que se caracteriza a menudo por la presencia de quistes poco numerosos en los riñones y una diabetes aparecida antes de los 25 años (de donde proviene su nombre *maturity-onset diabetes of the Young* o *MODY*).

Posteriormente, a partir de 2006, se han hallado mutaciones del gen *TCF2* en niños que presentaban anomalías renales. Desde entonces la mutación de este gen se ha considerado como una de las causas a investigar cuando se localizan quistes en ambos riñones durante el embarazo o en la infancia. La presentación renal inicialmente descrita es la de riñones quísticos aumentados. Esta enfermedad debe también ser considerada en los casos de afectación renal asimétrica o en presencia de anomalías de desarrollo renal, del páncreas o de los órganos genitales.

Síndrome orofaciodigital de tipo 1

Este síndrome se caracteriza por un conjunto de anomalías en la boca («oro»), en la cara («facio») y en los dedos («digital»), eventualmente por una afectación quística en los riñones y, a veces, por una afectación del sistema nervioso. Es muy raro, con una prevalencia de uno cada 250.000 personas.

SU TRASMISIÓN FAMILIAR Y LOS GENES

Este síndrome está ligado al cromosoma X y se transmite según herencia ligada al cromosoma X. Es letal entre los hombres, pero compatible con la vida y la reproducción entre las mujeres. Recientemente se ha implicado al gen *CXORF5*, localizado en el cromosoma X. El mecanismo por el cual esta anomalía genética conduce a la enfermedad renal sigue en estudio, pero ya ha quedado establecida la intervención del cilio primario.

LA AFECTACIÓN RENAL EN LAS MUJERES

Se trata de la presencia de quistes renales de tamaño variable que se parecen a los de la PQRAD, aunque los riñones no suelen adquirir el tamaño de los de la PQRAD. El diagnóstico surge por la presencia de las anomalías en la boca, la cara y los dedos de la paciente o de las mujeres de su familia.

