

# Poliquistosis renal autosómica recesiva

La Poliquistosis Renal Autosómica Recesiva (PQRAR) es una enfermedad poco frecuente en términos absolutos, con una incidencia estimada de 1:10.000 a 1:40.000 pero dado que en general tiene un temprano debut constituye con la nefronoptosis una de las enfermedades hereditarias que más frecuentemente conducen a la enfermedad renal terminal en la infancia.

Esta enfermedad afecta fundamentalmente al riñón y al hígado, observándose a nivel histológico riñones aumentados de tamaño con dilataciones quísticas fusiformes y no obstructivas, normalmente inferiores a 3 mm de diámetro en los túbulos colectores, con adelgazamiento del parénquima y fibrosis intersticial (la severidad de la afectación renal es proporcional al porcentaje de nefronas afectadas).

A nivel hepático se observa fibrosis hepática congénita, aumento de espacios porta y proliferación de ductos biliares dilatados y disgenéticos. Los hepatocitos son normales.

Sólo se ha identificado un gen de la PQRAR, el PKHD1 localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.2-p12) que codifica una proteína de gran tamaño (4074 aminoácidos) llamada fibroquistina o poliductina (FPC). Se ha localizado ésta proteína a nivel de los túbulos colectores renales y también a nivel de los ductos hepáticos y pancreáticos, en concreto a nivel de una estructura conocida como cilio primario.

Los cilios primarios están implicados en una gran variedad de vías de transmisión de señales mecánicas y químicas al núcleo celular; a nivel renal los cilios primarios

En la práctica el diagnóstico prenatal de sospecha de PQRAR se realiza a través de la ecografía prenatal a partir de la 14-17 semana de gestación.

“miden” el flujo laminar de orina en la luz tubular y lo traducen en señales que las células interpretan generando cambios morfológicos que se traducirán en cambios en el diámetro tubular. La hipótesis etiopatogénica de la PQRAR es que la proteína poliquistina mutada provocaría un fallo en la transmisión ciliar de una señal de “stop” a las células tubulares que normalmente se debería generar por dicho flujo de orina. Al no recibir esta señal las células tubulares iniciarían un proceso de hiperproliferación, desdiferenciación y crecimiento tubular aberrante que en último término provocaría la formación de quistes.

El gen PKHD1 (86 exones) identificado en 2002 es uno de los genes más grandes y complicados del genoma humano. Sus mutaciones (se han descrito más de 300 hasta el momento) explicarían todo el espectro clínico de la PQRAR,



Las principales limitaciones del diagnóstico ecográfico son que las formas más leves de ésta enfermedad pueden no detectarse precozmente.

desde formas severas prenatales hasta formas más leves juveniles. La mutación más frecuente c.107C>T está presente en un 20% de los casos pero aproximadamente un tercio de las mutaciones se encuentran exclusivamente en cada familia.

En la práctica el diagnóstico prenatal de sospecha de PQRAR se realiza a través de la ecografía prenatal a partir de la 14-17 semana de gestación, con los posibles hallazgos de:

- **Nefromegalia** con aumento de ecogenicidad y pérdida de la diferenciación córtico-medular y ocasionalmente quistes medulares.
- **Oligoamnios** de severidad variable.
- **Hipoplasia pulmonar** asociada a oligoamnios severo que puede ser motivo de adelantar el parto y aumenta el riesgo de muerte fetal o perinatal.

Las principales limitaciones del diagnóstico ecográfico son que las formas más leves de ésta enfermedad pueden no detectarse precozmente e incluso formas graves excepcionalmente no se diagnostican hasta el final del embarazo. El diagnóstico ecográfico prenatal además no permite pronosticar la viabilidad fetal; así en tres familias seguidas en nuestro servicio en

que se diagnóstico PQRAR severa con oligoamnios e inviabilidad fetal y en las que los padres rechazaron la interrupción voluntaria del embarazo la evolución fue muy diferente: uno de los fetos falleció intraútero al 8º mes de gestación, dos nacieron a término y ambos viven en la actualidad: una niña de 13 años tiene enfermedad renal crónica (ERC) estadio 2 e hipertensión arterial (HTA) controlada con dos fármacos y otra niña de 4 años tiene ERC estadio 4 también con HTA controlada con dos fármacos. Por otra parte los hallazgos ecográficos prenatales no son exclusivos de ésta patología, por tanto el diagnóstico prenatal de sospecha de PQRAR ha de confirmarse tras el nacimiento. Es aconsejable que los embarazos con sospecha de PQRAR sean seguidos en unidades de embarazo de alto riesgo con asesoramiento de los equipos de neonatología y nefrología infantil.

También es posible el diagnóstico prenatal por técnicas genéticas (a partir de la 11-12 semana si se analiza tejido trofoblástico del embrión ó de la semana 14-17 si se estudia líquido amniótico) ya sea por técnica de ligamiento indirecto: se confirma la enfermedad si se detectan dos mutaciones claramente patogénicas en el gen **PKHD1** o por análisis mutacional directo: ésta técnica es más costosa y compleja dado el gran tamaño del gen y sus múltiples mutaciones.

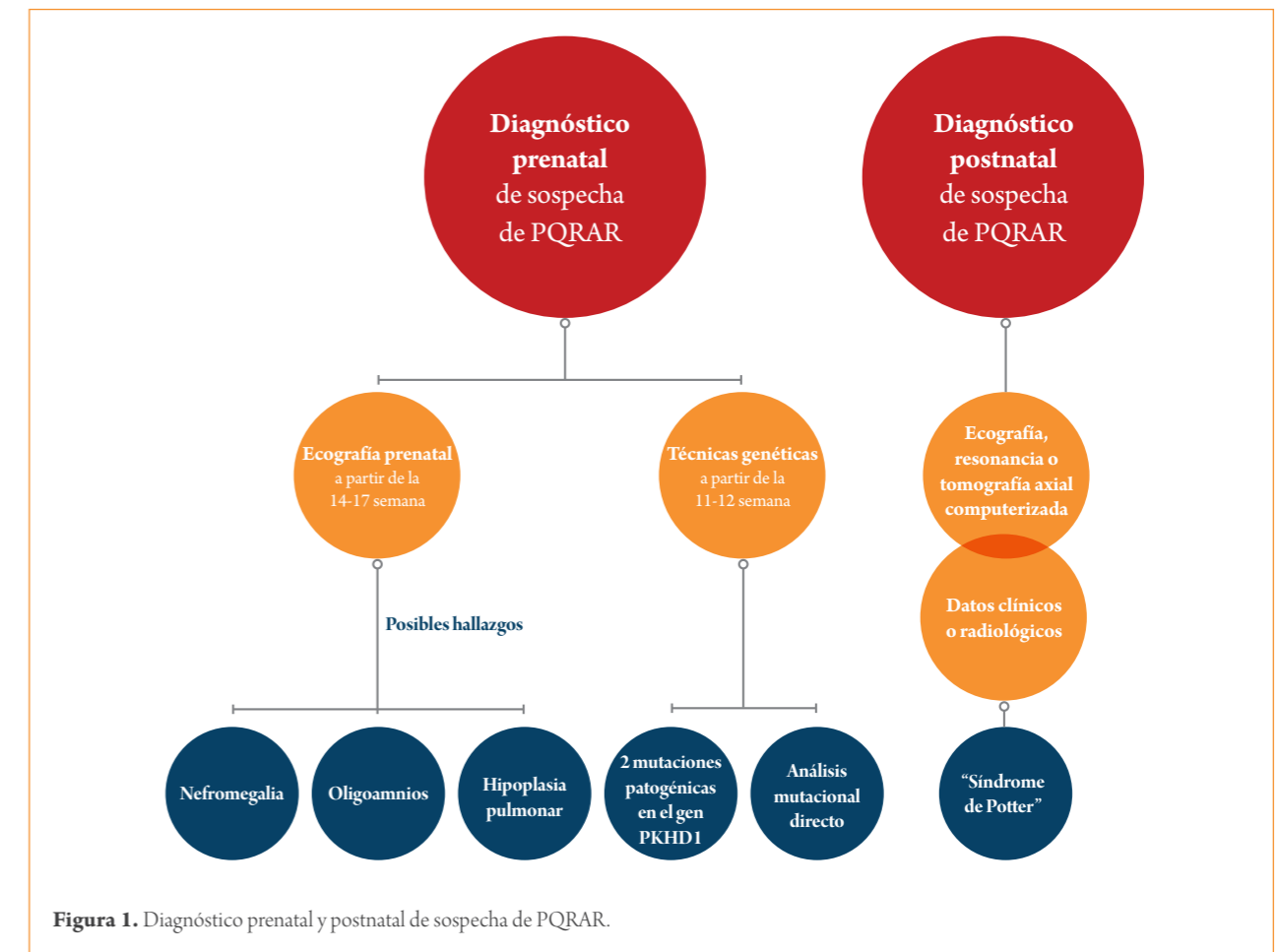


Figura 1. Diagnóstico prenatal y postnatal de sospecha de PQRAR.

El diagnóstico postnatal se basa en una prueba de imagen compatible (ecografía, resonancia y tomografía axial computerizada, siendo la primera la más usada en la práctica) y uno o varios de los siguientes criterios: datos clínicos o radiológicos que sugieran fibrosis hepática con hipertensión portal, ecografías normales en ambos progenitores o hermano afecto. En casos dudosos se puede recurrir a la biopsia hepática o renal o al estudio genético.

Este trastorno se caracteriza por una gran variabilidad en su expresión clínica incluso entre miembros de una misma familia. En los casos más severos los neonatos afectados presentan "Síndrome de Potter" con oligoamnios severo e hipoplasia pulmonar. La mortalidad neonatal se relaciona fundamentalmente con la afectación pulmonar (hipoplasia, atelectasia, neumotórax, neumomediastino, neumonía).

Es aconsejable que los embarazos con sospecha de PQRAR sean seguidos en unidades de embarazo de alto riesgo con asesoramiento de los equipos de neonatología y nefrología infantil.

La supervivencia inicial depende de la evolución en el periodo neonatal. Al año oscila entre 85%-91%, 87% a los 5 años y 82% a los 10 años y 50-80% a los 15 años.

Las manifestaciones clínicas en los pacientes que sobreviven el periodo neonatal incluyen:

- **Enfermedad renal crónica (ERC):**  
El filtrado glomerular (FG) suele incrementarse en los dos primeros años, permaneciendo estable un número de años y declinando gradualmente. La supervivencia renal (hasta inicio de tratamiento sustitutivo) oscila en los diferentes estudios: 86% entre 1-5 años; 71% a los 10 años; 56-67% a los 15 años y 42% a los 20 años, incluso se reportan pacientes que alcanzan la 5ª-6ª década sin precisar tratamiento sustitutivo.
- **Dificultad para la alimentación:**  
Suele ser consecuencia de la suma de distintos factores como la compresión mecánica por los riñones, el hígado y bazo aumentados de tamaño o la anorexia (también multifactorial) de la enfermedad renal crónica.
- **Retraso de crecimiento:**  
Los distintos estudios muestran una incidencia de retraso de talla en torno al 24-25%. Esta alteración del crecimiento no se correlaciona, al menos exclusivamente con la severidad de la enfermedad renal crónica.



- **Hipertensión arterial:**  
Presenta una incidencia de 55-76% en los distintos estudios. Puede ser de debut en el periodo neonatal y de difícil control en los primeros años de la vida, requiriendo el uso combinado de varios medicamentos para su control, sin embargo tiende a mejorar con la edad, incluso aunque empeore el filtrado glomerular.

Su etiopatogenia aún no está completamente aclarada, aunque se postula por un lado su relación con aumento del volumen extravascular con retención de sodio y por otro lado parece implicado el sistema renina-angiotensina ó la desregulación autonómica.

- **Infección urinaria:**  
Más frecuente en mujeres.
- **Hiponatremia:**  
Etiología no aclarada y difícil manejo.
- **Trastornos de acidificación urinaria:**  
Pueden contribuir a la nefrocalcinosis.
- **Fibrosis hepática congénita:**  
Está presente en todos los casos desde el nacimiento aunque algunos pacientes no muestran signos ecográficos hasta fases más tardías; la incidencia de

hipertensión portal o de sus consecuencias como la pancitopenia o el sangrado de varices esofágicas, aumenta con la edad. En general la función hepatocelular está bien conservada con enzimas hepáticas normales o levemente elevados.

- **Colangitis:**  
En ocasiones no presenta la clínica habitual, sospechar en casos de fiebre sin foco y dolor abdominal con analítica compatible con cuadro bacteriano, aún en ausencia de alteración en las enzimas hepáticas.
- En algunos pacientes se desarrolla una **enfermedad de Caroli** con dilataciones de los conductos intrahepáticos, lo que aumenta el riesgo de desarrollar colangitis de repetición y en pacientes adultos aumenta también riesgo de desarrollar tumores, especialmente colangiocarcinoma

**La supervivencia inicial depende de la evolución en el periodo neonatal, en concreto del grado de hipoplasia pulmonar.**

No existe actualmente un tratamiento específico, las múltiples terapias que se están ensayando en adultos para el tratamiento de la forma dominante de la enfermedad no se han ensayado aún en la PQRAR. En la práctica clínica el tratamiento es el de las distintas manifestaciones clínicas:

- En el periodo neonatal puede ser necesaria la **ventilación mecánica** para el tratamiento de la hipoplasia pulmonar y en casos de oliguria o anuria puede requerirse el uso de diálisis peritoneal.
- **Enfermedad renal crónica:** El manejo conservador de los distintos trastornos metabólicos propios de la enfermedad renal crónica es igual a la de cualquier otra patología que disminuya el filtrado glomerular.

El tratamiento definitivo será el trasplante renal. Cuando deba realizarse debe valorarse conjuntamente la situación hepática: si el paciente presenta hipertensión portal severa con sangrado repetido de varices o colangitis de repetición que no se controlan con profilaxis se considerará la posibilidad de trasplante hepatorenal combinado.

**Puede ser necesaria la nefrectomía, por razones técnicas, previo a la diálisis peritoneal o al trasplante**

- **Hipertensión arterial:** El tratamiento de elección se basa en fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina y parece que podría haber una mejor respuesta a los antagonistas de los receptores de

angiotensina II (ARA-II) que a los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina II (IECA). Puede ser necesaria la asociación con otros hipotensores como beta- bloqueantes o diuréticos tiazídicos. Agentes de acción central como la clonidina podrían también ser útiles. En modelos animales parece que los calcioantagonistas que provocan un aumento del AMP cíclico pueden empeorar las patologías quísticas.

- **Nutrición:** Puede ser necesario el uso de sonda nasogástrica o gastrostomía especialmente en los casos más precoces y severos en los que a la anorexia propia de la enfermedad renal crónica se suman problemas mecánicos (nephromegalia) y de poliuria por el

déficit de concentración. Un enfoque "agresivo" de la nutrición, especialmente en los primeros años de la vida es clave para lograr un adecuado desarrollo pondero-estatural y neurológico.

- **Retraso de crecimiento:** Su tratamiento requerirá corregir los factores nutricionales o metabólicos que contribuyen al hipocrecimiento y si éste persiste está indicado iniciar tratamiento con hormona de crecimiento
- **Infecciones urinarias o colangitis:** Tratamiento antibiótico. En el caso de colangitis de repetición valorar iniciar profilaxis antibiótica La existencia de colangitis de repetición, no controlables con profilaxis antibiótica es un

criterio para considerar la realización de trasplante hepático.

- **Varices esofágicas:** El tratamiento de elección es el trasplante hepático.

**La supervivencia inicial depende de la evolución en el periodo neonatal, en concreto del grado de hipoplasia pulmonar. El requerimiento de ventilación mecánica se correlaciona con la mortalidad y con peor evolución renal.**

**La supervivencia al año oscila entre 85%-91%, 87% a los 5 años y 82% a los 10 años y 50-80% a los 15 años.**

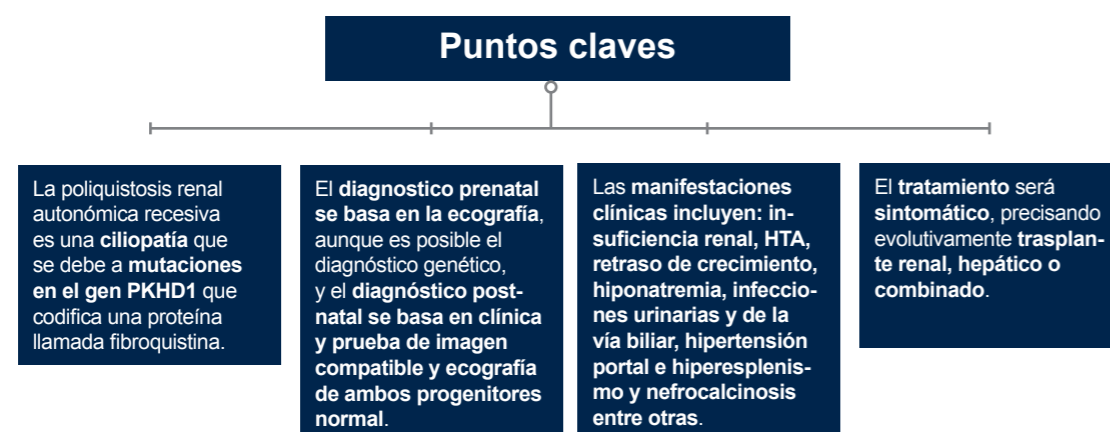


Figura 2. Puntos claves de la Poliquistosis renal autosómica recesiva

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Zerres K, Muecher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schöneborn S, Heikkil P et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. Am J Med Genet 1998; 76:137-144.
2. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): The Clinical Experience in North America. Pediatrics 2003; 111:1072-1080.
3. Costa T, Pereira E. Poliquistosis renal autosómica recesiva. En V García Nieto, F Santos Rodríguez, B Rodríguez Iturbe (Eds) Nefrología Pediátrica, 2ª edición. Grupo aula Médica (2006), pp883-892.
4. Dell KM, Sweeney WE. Polycystic kidney disease. in: Avner Ed, Harmon W, Niadet P, Yoshikawa N (Eds) Pediatric Nephrology, 6th Ed. Springer-Verlag, Heidelberg, pp 849-88.
5. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2009. 151C: 296-306
6. Deltas C, Papagregorius G. Cystic diseases of the kidney. Molecular biology and genetics. Arch Pathol Lab Med 2010. 134: 569-582.
7. Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y, Silva AM, Watkins ML, Da Silva AM et al. Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. Kidney Int 2004;66:1345-1355.
8. Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, Lukose L, Edwards H, Garcia A et al. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with Autosomal Recessive Polycystic kidney Disease and congenital hepatic fibrosis. Mol Gen Metabolism 2010. 99: 160-173.
9. Denamur E, Delezoide AL, Alberti C. Genotype-phenotype correlation in fetuses and neonates with Autosomal recessive polycystic kidney disease. Kidney Int 2010. 77(4) 350-358.
10. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Kuper F, Middeldorf I, Scheider et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with Autosomal recessive polycystic kidney disease. Kidney Int 2005; 67: 829-848.