

# Diagnóstico de la poliquistosis renal autosómica dominante

Resumen de la ponencia de la Dra. Elisabet Ars  
en la Jornada de la AIRG-España,  
realizado por el equipo de redacción



**Dra. ELISABET ARS**

Laboratorio de Biología Molecular Fundació Puigvert  
[ears@fundacio-puigvert.es](mailto:ears@fundacio-puigvert.es)

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente y afecta aproximadamente 1 de cada 1000 personas. Se caracteriza por un crecimiento progresivo de los quistes renales de manera que los riñones van aumentando de tamaño y a una cierta edad hace que la función renal decaiga que suele conducir a diálisis o trasplante. Existen otras manifestaciones sistémicas, como quistes en el hígado o en otros órganos, hipertensión arterial, aneurismas intracraneales y anomalías valvulares.

## La PQRAD es una enfermedad genética producida por una alteración en el ADN

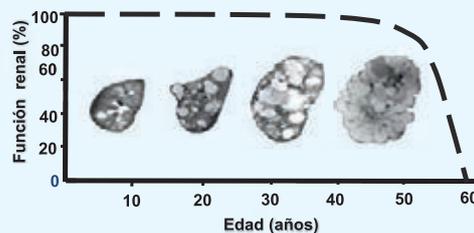
Centrándonos en el diagnóstico genético de la PQRAD, y para hacer una introducción al respecto, decir que la PQRAD es una enfermedad genética, es decir que está producida por una alteración en el ADN. El ADN es el libro de la vida donde están escritas las instrucciones en forma de genes (con un código de 4 letras) para que funcione todo nuestro organismo. Esta información se transcribe en otra molécula (ARN mensajero) que posteriormente se traducirá a proteína, que son las moléculas que realmente tienen función. Cuando la información que está en el ADN está

### POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD)

- Es la enfermedad renal hereditaria **más frecuente**:

Afecta a 1 de cada 1000 personas

- Progresiva aparición de quistes renales con la edad que suelen conducir a diálisis o trasplante



Quistes renales bilaterales  
( $\uparrow$  Volumen<sub>renal</sub>  $\leftrightarrow$   $\downarrow$  Función Renal)

- Se asocia a otras manifestaciones sistémicas:

- Poliquistosis hepática / quistes en otros órganos
- Hipertensión Arterial
- Aneurismas intracraneales
- Anomalías valvulares

alterada (mutada), la información se transcribe mal y la proteína, que es la que va a trabajar, no funciona correctamente, tiene una forma distinta, o simplemente no se produce, y esto da lugar a que, aparezcan los quistes característicos de la PQRAD.

En la PQRAD, este gen mutado no es único, aunque es una enfermedad monogénica, pueden ser dos: el gen *PKD1*, que es el responsable del 85% de los casos y que es uno de los genes más grandes y complejos del genoma, y el gen *PKD2*, responsable del 15% de casos restantes.

Los pacientes que tienen una alteración en el gen *PKD1*, a una cierta edad, tienen mayor número de quistes, que los que tienen una mutación en el gen *PKD2*. Como la función renal

está correlacionada con el volumen renal, que viene determinado por el número de quistes, la edad media de inicio de diálisis de los pacientes con mutación en *PKD1* es actualmente unos 20 años más temprana que los pacientes con mutación en *PKD2* (58 y 79 años respectivamente).

Estas edades medias de

inicio de diálisis han aumentado considerablemente en los últimos 10 años y se atribuye a un mejor manejo del paciente y a una mejora en la calidad de vida de éstos.

La PQRAD es una enfermedad genética que se hereda, es decir que nuestro DNA lo transmitimos a los hijos, y se hereda con un patrón autosómico dominante, como su propio nombre indica. Esto significa que de cada gen autosómico (aquellos que se encuentran en los cromosomas

1 al 22) tenemos dos copias, la copia del gen que hemos heredado de nuestro padre y la copia del gen que nos ha dado nuestra madre. Una persona que tiene una de estas dos copias mutadas tiene una probabilidad del 50% de transmitir esta copia a cada uno de sus descendientes, independientemente de si es niño o niña.

En un 10-15% de los casos de PQRAD, el paciente no tiene ningún familiar afectado. Eso quiere decir que a esa persona se le ha producido la mutación *de novo*. Esta persona es la primera de su familia que se le ha mutado el gen y, a partir de ella, sí que la probabilidad de tener un hijo/a afectado/a será del 50%.

El diagnóstico de la PQRAD se puede hacer por técnicas de imagen o por un estudio genético. Lo habitual es el diagnóstico por imagen, siendo la técnica estrella la ecografía tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, permitiendo además detectar quistes en toda la cavidad abdominal, tanto renales como hepáticos, entre otros órganos. Los criterios ecográficos para el diagnóstico de la PQRAD en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad se basan en el número de quistes renales presentes en función de la edad del paciente:

- De 15 a 39 años: diagnóstico de PQRAD si existen 3 o más quistes entre los dos riñones.
- De 40 a 59 años: diagnóstico de PQRAD si hay 2 o más quistes en cada riñón.
- Mayores de 60 años: diagnóstico de PQRAD si hay 4 o más quistes en cada riñón.

Se excluye la enfermedad en personas con 40 años o más y con antecedentes familiares que presenten menos de 2 quistes en cada riñón.

## El diagnóstico de la PQRAD se puede hacer por técnicas de imagen o por un estudio genético

Existen otras técnicas de imagen que no se utilizan en la rutina debido a su complejidad como el TAC o la resonancia magnética.

El diagnóstico genético de la PQRAD actualmente sólo es necesario en unos casos muy concretos, ya que es muy laborioso y costoso económicamente. Las indicaciones del diagnóstico genético son:

**Familiar sin criterio ecográfico claro de PQRAD que desea donar el riñón a alguno de sus familiares afectados.** Para ello, se estudia el familiar afectado para identificar la mutación causante de la enfermedad en los genes *PKD1* o *PKD2* y, posteriormente, se analiza si el candidato a ser donante de riñón tiene o no la mutación.

**Pacientes sin antecedentes familiares de la enfermedad.**

En el 10-15% de pacientes con la mutación *de novo* es importante el diagnóstico de PQRAD ya que, como el paciente suele ser joven y la enfermedad está empezando, el diagnóstico por imagen se podría confundir con alguna otra enfermedad que también genera quistes en el riñón. También estaría indicado en casos en que hay una asimetría renal (un riñón tiene muchos quistes y el otro pocos), cuando el paciente empieza con insuficiencia renal y aunque los riñones tengan quistes, se mantienen en un tamaño renal o cuando hay manifestaciones

extrarenales atípicas, no propias de la PQRAD, así como en casos que la enfermedad sea muy leve.

**Pacientes con un inicio muy precoz de la enfermedad.** En estos casos puede existir la implicación de otros genes y, de cara al consejo genético para los padres si quieren tener otro hijo/a, es importante tenerlo en cuenta.

**Pacientes que desean un futuro diagnóstico genético preimplantacional o prenatal.**

El diagnóstico genético de la PQRAD se puede abordar a partir de 2 aproximaciones. Una de ellas es con la colaboración de todos los familiares posibles (afectos y no de la enfermedad). Con esta estrategia se determina cuál es la copia del gen que un progenitor afecto ha transmitido a sus hijos afectados y al sano. Actualmente ya no se utiliza esta estrategia

ya que las técnicas de secuenciación se han abaratado y se opta por el análisis mutacional de los genes implicados *PKD1* y *PKD2* (análisis letra por letra de ambos genes). Esta estrategia permite identificar cuál es la mutación concreta con los estudios que se realizan, cada vez más se puede correlacionar la genética con el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, no siempre es posible identificar la mutación causante de la enfermedad, lo que no excluye el diagnóstico de PQRAD. Las ventajas del diagnóstico genético,



## El diagnóstico genético puede influir en las decisiones reproductivas

que es vitalicio, puede influir en las decisiones reproductivas y que facilita el diagnóstico definitivo de los familiares de un paciente de PQRAD. Es imprescindible que el diagnóstico genético siempre vaya acompañado de un consejo genético, un proceso de comunicación entre el paciente y el profesional, donde se le informa sobre el riesgo de padecer, transmitir, prevenir o tratar la enfermedad, así como se le ofrece una guía para tomar sus propias decisiones de forma autónoma y no dirigida.

El diagnóstico genético preimplantacional consiste en analizar la mutación que ya conocemos, identificada previamente en el progenitor afecto de PQRAD, en embriones obtenidos por fecundación in vitro y, posteriormente se implantan aquellos embriones que no tengan la mutación y por lo tanto no vayan a desarrollar PQRAD al útero materno. Todo este proceso requiere conocer previamente la mutación causante de la PQRAD en el progenitor afecto y que la pareja se someta a un estudio de aptitud que realiza el equipo de reproducción asistida, tanto a nivel ginecológico como andrológico. El paso siguiente es realizar un estudio de informatividad. Esto significa estudiar la posibilidad de identificar la mutación a partir de las ínfimas cantidades de ADN que se obtienen de una única célula (del orden de  $10^{-15}g$ ) y con una fiabilidad mayor del 90%. Esto puede suponer el trabajo de varios meses y el coste adyacente. Cuando todo esto está ya preparado, se procede al proceso propiamente de reproducción asistida. Esto implica la administración de una serie de hormonas a la mujer, en dis-

tintos momentos del ciclo menstrual para provocarle una estimulación ovárica, es decir, que el ovario ese mes produzca tantos óvulos como sea posible. Cuando llega un día determinado, se le practica una punción folicular para extraerle estos óvulos. En el laboratorio se realiza una ICSI (inyección intracitoplasmática del espermatozoide), es decir, que se inyectan espermatozoides de la pareja obtenidos anteriormente a cada óvulo, por lo que la primera célula ( cigoto) se produce in vitro. Este cigoto se empieza a dividir y en el día 3, en el momento en que hay de 6 a 8 células, se extrae una de estas células. De esta célula, se extrae el ADN contenido, y se analiza en busca de la mutación causante de la PQRAD en el progenitor afecto. Este proceso se realiza con diferentes embriones obtenidos in vitro, y se seleccionan aquellos en los que el análisis genético ha salido negativo, es decir, que no tienen la mutación causante de la PQRAD, para ser implantados en el útero materno (un máximo de 2 embriones).

Este es un proceso que actualmente se realiza, pero que es muy complejo. Que finalmente haya éxito, requiere que cada una de las etapas mencionadas también hayan tenido éxito. Con esta técnica, la tasa de embarazo que se consigue actualmente es del 40%.

**No siempre es posible identificar la mutación causante de la enfermedad**

**No siempre es posible identificar la mutación causante de la enfermedad**