

Poliquistosis renal autosómica recesiva



LEIRE MADARIAGA DOMÍNGUEZ

Sección de Nefrología
Pediátrica, Hospital
Universitario Cruces, Barakaldo,
Bizkaia
Grupo de Investigación
en Enfermedades Renales
Hereditarias y Raras, IIS
Biocruces-Bizkaia
Departamento de Pediatría,
Universidad del País Vasco UPV/
EHU

INTRODUCCIÓN

La poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR) es una enfermedad hereditaria que afecta fundamentalmente a los riñones y el hígado. Se debe a mutaciones del gen *PKHD1*, que producen una alteración de una estructura muy importante para el funcionamiento y la orientación en el espacio de muchas células: el cilio primario. A diferencia de la poliquistosis renal autosómica dominante, suele tener manifestaciones severas ya desde antes del nacimiento. Su incidencia es mucho menor que la PQRAD, aproximadamente de 1/20.000 recién nacidos vivos. Se hereda de forma autosómica recesiva, es decir, ambos padres son portadores sanos de una mutación en este gen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA PQRAR

Etapa prenatal y al nacimiento:

La PQRAR suele sospecharse en muchos casos ya desde la ecografía del segundo trimestre del embarazo, cuando los problemas de desarrollo de los riñones son más evidentes y el líquido amniótico refleja en gran medida la cantidad de orina que produce el feto. Suele observarse entonces unos riñones brillantes o hiperecogénicos, de tamaño grande o muy grande. Esta hiperecogenicidad o brillo de los riñones es un reflejo del desarrollo anómalo de los riñones y de la presencia de quistes milimétricos en todo el riñón (figura 1). Es frecuen-

te también la presencia de líquido amniótico en cantidad disminuida, como reflejo de la escasa producción de orina por parte del feto, y que puede a su vez complicar el embarazo. De hecho, la mayoría de los fetos que fallecen en este periodo o en el periodo inmediato después del nacimiento se deben más a la ausencia del líquido amniótico necesario para el desarrollo normal de los pulmones que al problema renal.

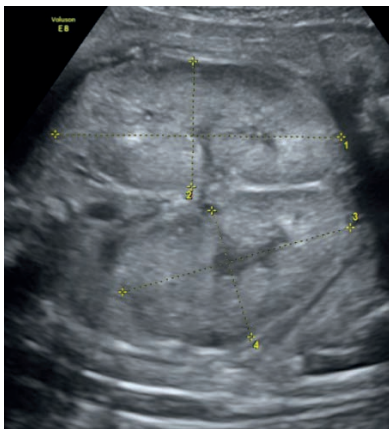


Figura 1. Imagen ecográfica renal de un feto con PQRAR en la que se observan unos riñones muy hiperecogénicos y de gran tamaño (señalados con líneas punteadas amarillas)

Afectación renal

Aunque el grado de afectación renal es variable en los pacientes con PQRAR, es frecuente ya desde los primeros años de la vida la presencia de insuficiencia o enfermedad renal crónica. El porcentaje de pacientes con afectación de la función renal de forma precoz es mucho mayor que en la poliquistosis renal dominante. Otros síntomas relacionados con la afectación de los riñones son la hiponatremia o descenso de la cantidad de sal en la sangre, y la hipertensión arterial. La sal es necesaria para el crecimiento del niño y en algunos casos es preciso aportar suplementos extra de sal, sobre todo en el periodo infantil. La hi-

pertensión arterial sucede en más de la mitad de estos pacientes y desde los primeros años de la vida. Por último, los pacientes con PQRAR tienen un riesgo elevado de sufrir infecciones urinarias.

La imagen ecográfica típica inicial en los pacientes con PQRAR es la mencionada previamente: riñones con brillo aumentado y de gran tamaño. Sin embargo, con el paso de los años la relación del tamaño renal respecto al corporal disminuye y no es tan llamativa como en los primeros años, y a menudo se desarrollan quistes renales visibles en la ecografía, aunque generalmente no son tan grandes y evidentes como los quistes de la poliquistosis renal dominante.

Afectación hepática

Los síntomas a nivel del hígado se producen en muchos de estos pacientes desde el nacimiento o primeros años de la vida y se deben fundamentalmente a la fibrosis hepática congénita. Esta malformación hace que el hígado no realice bien su función de depuración y además aumenta la tensión a ese nivel, lo que se conoce como hipertensión portal. Como consecuencia de este aumento de tensión hepática, el bazo aumenta mucho su tamaño y se pueden dilatar las venas que pasan por el esófago y el estómago, dando lugar a las llamadas varices esofágicas. Estas varices pueden crecer mucho de tamaño y sangrar abundantemente en algún momento, siendo un riesgo vital para el paciente con PQRAR (figura 2).

El porcentaje de pacientes con afectación de la función renal de forma precoz es mucho mayor que en la poliquistosis renal dominante

La afectación del hígado conlleva además un riesgo elevado de infección de las vías biliares o colangitis agudas. Estas son infecciones bacterianas potencialmente graves, que requieren ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico intravenoso, y que además empeoran la función del hígado progresivamente. Las colangitis agudas a menudo son difíciles de diagnosticar, sobre todo en niños, porque dan pocos síntomas aparte de la fiebre y en ocasiones, dolor abdominal. Tras un episodio de colangitis aguda, se recomienda dar un antibiótico a dosis bajas de forma diaria como profilaxis para evitar una nueva colangitis. Cuando los episodios de colangitis aguda se repiten de forma frecuente, puede estar indicada la realización de un trasplante hepático.

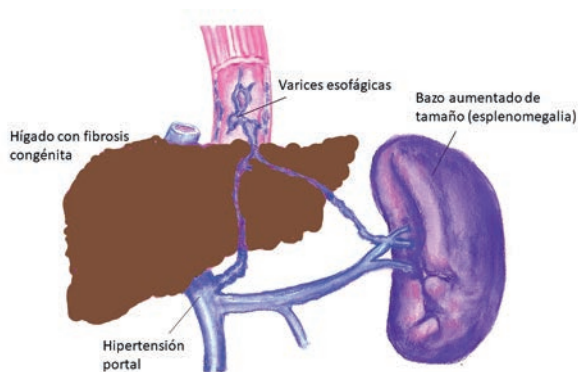


Figura 2. Afectación hepática en paciente con PQRAR y complicaciones asociadas.

Otras complicaciones asociadas

A nivel de desarrollo intelectual, aunque no está del todo claro, es posible que los niños con PQRAR tengan un mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo psicomotor y en el comportamiento comparado con otros niños de su edad sin PQRAR, sobre todo relacionado con la presencia de hipertensión arterial severa e insuficiencia renal crónica de forma precoz en la vida,

en momentos críticos para el desarrollo cerebral. Esto no sucede en los niños con PQRAR con afectación más leve.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

La visualización en la ecografía renal de un lactante o niño de los dos riñones de tamaño demasiado grande, con la hiperecogenicidad o brillo mencionados previamente, junto a la presencia de afectación del hígado constituyen el principal pilar para el diagnóstico clínico de la PQRAR. Aunque en ocasiones la poliquistosis renal dominante puede producir alteraciones similares en la ecografía renal desde los primeros meses de la vida, incluso en las ecografías prenatales, la ausencia de quistes a nivel renal en los padres o los abuelos (si los padres son jóvenes) orienta el diagnóstico hacia una PQRAR. A nivel ecográfico, con el paso de los años la relación del tamaño renal respecto al corporal disminuye y no es tan llamativa como en los primeros años, y a menudo se desarrollan quistes renales visibles, generalmente de pequeño tamaño.

Las alteraciones del hígado secundarias a la fibrosis hepática congénita en los pacientes con PQRAR suelen ser inicialmente sutiles y difíciles de reconocer, ya que las alteraciones en las analíticas (enzimas hepáticas y coagulación) y en las ecografías son mínimas. La presencia de un bazo aumentado de tamaño a la exploración física, junto con la disminución del número de plaquetas ($<150.000/\text{mcl}$), y la presencia de varices esofágicas son signos indirectos de que existe una hipertensión portal asociada. La colangiografía es una prueba de imagen que puede ser útil para la valoración de la vía biliar en los casos en los que no se aprecian alteraciones a nivel ecográfico. Asimismo, debe mantenerse en

estos pacientes un elevado índice de sospecha de colangitis aguda ante episodios de fiebre sin foco, a pesar de la normalidad de las pruebas de función hepática.

Diagnóstico genético

El análisis del gen *PKHD1* confirma el diagnóstico clínico de PQRAR con el hallazgo de dos mutaciones patogénicas. Por ello, siempre que sea posible se debe realizar la confirmación genética en los pacientes con sospecha clínica de PQRAR. Esto permite además ofrecer un consejo genético adecuado a la familia, y la posibilidad de seleccionar donantes adecuados en la familia en el caso de querer realizar un trasplante renal de donante vivo. Dado que la PQRAR es una enfermedad autosómica recesiva, los padres serán ambos portadores de una mutación en el gen (ellos serán portadores, no enfermos), y la probabilidad de transmisión de la enfermedad es de un 25% en cada hijo que tengan.

TRATAMIENTO

Al nacimiento, un porcentaje importante de estos niños requiere apoyo respiratorio inmediato por el mal desarrollo pulmonar debido a la disminución del líquido amniótico asociada. Además, es importante el manejo de la hipertensión arterial y la pérdida de sal que aparece en algunos casos al nacer.

En los niños con PQRAR que requieren iniciar diálisis por el fallo de los riñones, puede utilizarse la diálisis peritoneal o la hemodiálisis. La realización del trasplante renal en estos casos está indicada cuando se alcanza un peso mínimo y una situación clínica estable. El pronóstico a medio y largo plazo del trasplante renal es similar al del trasplante realizado por otras causas de enfermedad renal crónica en la infancia. Aunque

en algunos estudios se ha evaluado el beneficio de quitar uno o ambos riñones (nefrectomía unilateral o bilateral) en estos pacientes, no parece que las ventajas sean grandes, si se tiene en cuenta el riesgo de un procedimiento quirúrgico en estos pacientes con patología grave y afectación de múltiples órganos.

La nutrición en los niños con PQRAR es uno de los puntos más conflictivos del tratamiento, no sólo por la disminución del apetito típica de los niños con insuficiencia renal grave, sino por la ocupación importante de espacio en el abdomen que a menudo suponen los grandes riñones poliquisticos. La colocación de un botón de gastrostomía para facilitar la alimentación y asegurar una nutrición adecuada es frecuentemente necesario, sobre todo en los casos con afectación precoz y grave.

Como método de prevención de la transmisión de la enfermedad en las parejas con un hijo previo afecto se puede realizar una terapia de reproducción asistida con un diagnóstico preimplantacional y selección de los embriones sanos. El estudio genético y el conocimiento previo de la mutación presente en el primer hijo son imprescindibles para ello. Estas técnicas son a menudo complejas y con una tasa de embarazos con éxito no demasiado elevada, aunque están actualmente en constante desarrollo y mejora, y constituyen una esperanza para las familias con un hijo afecto.

Siempre que sea posible se debe realizar la confirmación genética en los pacientes con sospecha clínica de PQRAR

PRONÓSTICO

Mortalidad perinatal

Es difícil estimar la supervivencia real de los fetos afectados de PQRAR pues hoy en día la mayoría de los embarazos en los que se sospecha de forma precoz una PQRAR con disminución progresiva del líquido amniótico y grandes riñones hiperecogénicos son legalmente interrumpidos. La tasa de mortalidad perinatal (durante el embarazo y en el periodo neonatal) se estima en torno a un 30-50%, y está fundamentalmente relacionada con la afectación del desarrollo pulmonar.

Riesgo de enfermedad renal crónica terminal / tratamiento sustitutivo

Generalmente, los pacientes que sobreviven al periodo neonatal tienen tasas de supervivencia aceptables, aunque la mayoría presentan síntomas de forma precoz en la vida y algunos necesitarán diálisis desde los primeros años de la vida (se estima que un 10% ya desde el primer año de la vida). A medio-largo plazo, la necesidad de un tratamiento renal sustitutivo es variable: los estudios con un número elevado de pacientes estiman que precisarán diálisis o un trasplante renal

aproximadamente un 50% de los pacientes con PQRAR en las primeras dos décadas de la vida.

Correlación genotipo-fenotipo

Los casos más graves de PQRAR generalmente se relacionan con la presencia de dos mutaciones de tipo truncante en el gen *PKHD1*. La mayoría de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal generalmente son portadores de al menos una mutación de tipo missense aunque esto no se cumple en todos los casos.

Consejo genético

Los padres con un hijo afecto de PQRAR son habitualmente portadores cada uno de una mutación en el gen *PKHD1*. Al tratarse

de una enfermedad recesiva, esto los convierte en portadores y no enfermos. Estas parejas tienen un riesgo de un 25% de tener un hijo afecto por cada embarazo. Sin embargo, a pesar de la gravedad habitual de esta patología, se ha de tener en cuenta que existe una variabilidad importante en los síntomas clínicos y la evolución en cerca del 20% de los hermanos estudiados, portadores de la misma mutación familiar.

La nutrición en los niños con PQRAR es uno de los puntos más conflictivos del tratamiento