

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

M^a José Torres Galván,
Unidad de Investigación. José Carlos Rodríguez Pérez, Unidad de Investigación, Servicio de Nefrología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es una enfermedad hereditaria caracterizada por la formación de múltiples quistes llenos de líquido en los riñones. El aumento del número y tamaño de los quistes (algunos pueden llegar a alcanzar el tamaño de una naranja), y la consiguiente compresión del tejido sano, hacen que los riñones pierdan progresivamente la capacidad de eliminar las sustancias tóxicas del organismo en la orina, tras la filtración de la sangre. El deterioro de la función renal llega hasta la pérdida total de la misma (insuficiencia renal terminal) en la mayoría de los casos. También da lugar a quistes en otros órganos como el hígado, el bazo o el páncreas, y a trastornos gastrointestinales y cardiovascular. Entre las complicaciones clínicas de la enfermedad la más frecuente es la hipertensión arterial, que afecta a más del 80% de los pacientes. Se trata de una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, afectando aproximadamente a uno de cada 600 individuos. La poliquistosis renal es responsable del 10% de los pacientes que deben someterse a diálisis. El mal funcionamiento de los riñones suele comenzar a hacerse notar entre los 30 y los 40 años, y el fallo renal llega alrededor de los 50 años para la mitad de los pacientes. La diálisis, el trasplante renal, o ambos, son el destino final de la enfermedad en todos los pacientes. Dentro de las familias afectadas se observan diferencias en la gravedad de la enfermedad de los distintos sujetos, incluso entre gemelos idénticos, y no es posible actualmente conocer de antemano el pronóstico de cada enfermo.

Base genética de la PQRAD

En 1994 se identificó el primer gen relacionado con la PQRAD, denominado PKD1 y localizado en el cromosoma 16. Un segundo gen (PKD2) fue localizado en el cromosoma 4 posteriormente. En el 85-90% de las familias afectadas la enfermedad está asociada con el gen PKD1, mientras que el 10-15% restante se asocia con PKD2. A pesar de que la enfermedad de los individuos PKD1 y PKD2 presenta los mismos rasgos clínicos generales, existen diferencias en la progresión de la enfermedad y la mortalidad, siendo la enfermedad asociada a PKD1 la más grave y la que comienza a manifestarse antes.

La función de los genes PKD1 y PKD2 no se conoce completamente todavía, pero se cree que podrían intervenir en el control de la estructura del riñón adulto. Una alteración (mutación) en estos genes daría lugar a la formación de quistes por un crecimiento incontrolado del tejido.

El diagnóstico genético

El diagnóstico de la PQRAD se realiza habitualmente mediante ecografía. Sin embargo, las pruebas genéticas pueden ser utilizadas si los resultados ecográficos no son concluyentes, o si se necesita un diagnóstico definitivo en una persona menor de 30 años. El diagnóstico genético no puede predecir el momento de comienzo, la gravedad, el tipo de síntomas o el grado de progresión de la enfermedad.

El análisis genético estudia la transmisión de padres a hijos de una serie de marcadores localizados en los genes PKD1 y PKD2 o en sus proximidades. Este tipo de estudio identifica las variantes de estos marcadores asociadas a la enfermedad en una familia concreta. El conocimiento de estas variantes permite a su vez la identificación de nuevos pacientes en la familia, antes de que aparezcan síntomas de la enfermedad. Para la realización de este tipo de análisis es indispensable un estudio familiar en el que participe un número suficiente de miembros enfermos y sanos. Es una forma rápida y en principio sencilla de realizar estudios familiares en la PQRAD, sin embargo, no siempre se obtienen resultados concluyentes. Además del tamaño familiar, también influyen algunos factores relativos a los datos genéticos de la familia, desconocidos a priori. La importancia del análisis genético es que permite la aplicación de medidas preventivas, encaminadas a retrasar el inicio de la enfermedad o a evitar las complicaciones derivadas de la misma. La modificación de los hábitos de vida del individuo portador del gen defectuoso, junto con un tratamiento médico adecuado, tiene efectos beneficiosos en el control de la enfermedad. Se trata, en suma, de mejorar la calidad de vida del paciente en lo posible y de retrasar la aparición de la insuficiencia renal terminal.

Otro aspecto importante es el que se refiere al consejo genético familiar, consistente en informar al enfermo sobre el modo de herencia de la enfermedad y los riesgos de transmitirla a su descendencia. La probabilidad de que un individuo poliquístico transmita el gen causante de la enfermedad a sus hijos es del 50%, para cada uno de sus hijos, y es únicamente la casualidad la que inclina la balanza hacia uno u otro lado. En términos de azar, podemos comparar la transmisión del gen causante de la enfermedad con el lanzamiento de una moneda, y la probabilidad de que un hijo herede la enfermedad con la de que salga cara (o cruz). Esta probabilidad tan elevada, junto con la gravedad de la enfermedad, hace aconsejable el empleo de todos los medios disponibles para la identificación de los enfermos cuando aún no tienen síntomas, en caso de que éstos lo soliciten, tanto para satisfacer su "necesidad de saber" como para tomar decisiones personales.

