



## NEFRONOPTISIS

Una de las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica con necesidad de trasplante renal o inicio de diálisis en las primeras dos décadas de la vida



**Pedro Arango Sancho**

Servicio de Nefrología y  
Trasplante Renal Infantil  
Hospital Sant Joan de Déu  
Esplugues de Llobregat. Barcelona

Bajo el término de nefronoptisis o ciliopatías (enfermedades de los cilios) relacionadas con la nefronoptisis se encuentra un grupo de enfermedades quísticas renales con características comunes asociadas o no a manifestaciones en otros órganos del cuerpo. A pesar de ser enfermedades poco comunes (1-2 cada 100.000 recién nacidos), se sitúan entre las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica con necesidad de trasplante renal o inicio de diálisis (enfermedad renal terminal) en las primeras dos décadas de la vida (2,4-15%), siendo la causa más habitual en menores de 3 años.

Para entender en qué se basan las alteraciones presentes en estas enfermedades hay que conocer unos elementos que conforman y desarrollan el sistema de andamiaje (el esqueleto) de la célula y que están relacionados con su causa: el centrosoma y los centriolos. Estos, por una parte, organizan todos los componentes dentro de la célula y determinan la localización en la que deben estar ayudando a que la célula mantenga la forma y orientación adecuada (polarización celular) y, por otra parte, ayudan a crear las estructuras más íntimamente implicadas en

la enfermedad, los cilios. Estos cilios son estructuras, a veces móviles y a veces fijas, que emergen a modo de pelos desde la superficie de las células y cumplen funciones tan importantes como la movilización de secreciones o actuando como receptores en órganos y sistemas que avisan al cuerpo de cambios que debe realizar para adaptarse a diversas situaciones. Al ser estos sistemas ubicuos dentro del organismo cualquier alteración genética que dificulte la formación de alguno de sus componentes podrá dar lugar a la enfermedad.

Debido a que la intensidad y precocidad de la afectación dependerá de los componentes del sistema afectos, cuando clasificamos la nefronoptosis lo hacemos en base a tres tipos de presentación que se diferencian por la edad de aparición de la enfermedad renal terminal: Infantil (al año de vida), juvenil (a los 13 años) y del adolescente (a los 19 años), siendo la juvenil la forma más frecuente. Habitualmente (35-50%) suelen estar presentes antecedentes de la enfermedad en algún familiar, aunque para que una persona se encuentre afectada no basta con esto, sino que es necesario que sus dos progenitores sean portadores sanos de la enfermedad (este tipo de herencia se denomina autosómica recesiva) o que se genere una alteración genética nueva completa en el paciente a pesar de que no exista ningún familiar previamente implicado.

El órgano más frecuentemente afectado es el riñón y, a pesar de ser una enfermedad con aparición de quistes, estos solo ocurren a este nivel y pueden no ser visibles hasta estadios muy avanzados de la enfermedad, dificultando el diagnóstico. Lo que sí es un factor común en todos los pacientes es el de-

sarrollo de una alteración crónica de una parte del riñón encargada de concentrar adecuadamente la orina y evitar la pérdida excesiva no solo de agua sino también en muchas ocasiones de otras sustancias necesarias para el correcto funcionamiento del organismo, como el sodio.

Aunque lo más habitual es que la enfermedad quede limitada al riñón, una peculiaridad en la nefronoptosis es la posibilidad (10-20%) de afectación de múltiples órganos (80% en la forma infantil). Estas manifestaciones pueden presentarse, además, formando parte de distintas asociaciones que dan lugar a síndromes característicos bien definidos (como el Síndrome de Joubert o el de Mainzer-Saldino, entre otros). Los órganos más frecuentemente afectados serán: hígado, ojo, cerebro, hueso y corazón, junto a la posible asociación con una situación en la que nuestros órganos se encuentran en el lado contrario al que deberían estar (situs inversus). Esta asociación con afectación multisistémica obliga a una evaluación completa de todos los posibles órganos implicados ante cualquier sospecha de nefronoptosis.

A nivel general, los primeros síntomas son habitualmente leves e insidiosos (salvo en la forma infantil). Estos consisten en un aumento de la cantidad de orina (poliuria) y de la necesidad de ingesta de líquidos (polidipsia) que interrumpe en muchas ocasiones el sueño (ingesta regular de líquidos en la noche o necesidad de levantarse de la cama a orinar). Junto a ellas pueden presentarse escapes urinarios nocturnos en pacientes que ya habían conseguido ser continentes (enuresis nocturna). La anemia y sus síntomas asociados de palidez o cansancio pueden ser otra manifestación inicial.

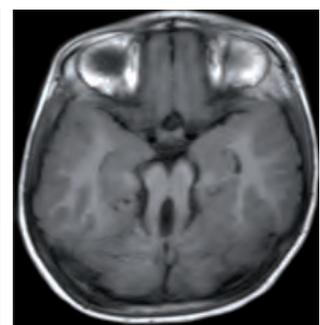
Posteriormente, y en un tiempo variable según la forma de presentación, se irán desarrollando los síntomas y signos habituales de un daño renal avanzado como el retraso en el crecimiento o el cansancio

	NPHP INFANTIL (forma más severa)	NPHP JUVENIL (forma más común)	NPHP ADOLESCENTE
<b>Gen principal</b>	<b>NPHP 2</b>	<b>NPHP 1</b>	<b>NPHP 3</b>
<b>Edad de desarrollo de ERCT</b>	1-3 años (media de 1 año)	13 años de media	4-37 años (media de 19 años)
<b>Presentación</b>	Incluso prenatal (Oligoamnios y anomalías renales ecográficas -22 56-)	4-6 años (Poliuria, polidipsia, retraso crecimiento y a veces enuresis primaria)	Poliuria y polidipsia más tardía
<b>Hipertensión</b>	Severa	No	No
<b>Manifestaciones extrarrenales</b>	<b>80%</b> (Situs inversus, retinitis pigmentaria, 50% hepáticas, 20% defectos septales o valvulares cardiacos y 18% infecciones bronquiales recurrentes)	10-20%	10-20%
<b>Tamaño renal</b>	Variable (de aumentado a pequeño)	Normal o levemente disminuido	Normal o levemente disminuido
<b>Aspecto renal (ecografía)</b>	Hiperecogenicidad cortical ± quistes	Hiperecogenicidad y pérdida de diferenciación corticomedular ± quistes	Hiperecogenicidad y pérdida de diferenciación corticomedular ± quistes

Diferencias entre las principales formas de NPHP (infantil, juvenil y del adolescente)



Epifisis "en cono".  
Síndrome de Mainzer-Saldino



"Signo del diente de molar".  
Síndrome de Joubert



Principales síndromes asociados a nefronoptosis

excesivo, típicamente sin aumento de las cifras de presión arterial (salvo en la forma infantil que cursa con una hipertensión marcada). En raras ocasiones puede también presentarse en combinación a otra afectación renal que consiste en una pérdida muy llamativa de proteínas en la orina junto a hinchazón corporal generalizada que llamamos síndrome nefrótico. A pesar de la posibilidad de presentarse con todas estas manifestaciones iniciales, la mayoría de las veces el diagnóstico (debido a su inicio insidioso) se lleva a cabo por el hallazgo accidental de la alteración renal en una analítica habitualmente solicitada por otro motivo.

A pesar de que las alteraciones clínicas y las pruebas analíticas y de imagen (como la ecografía renal) pueden ser suficientes, el diagnóstico debe confirmarse siempre mediante la realización de un estudio genético. Cabe destacar que, incluso con los marcados avances en este campo en los últimos años y el constante descubrimiento de nuevos genes implicados en la enfermedad, en hasta un 30% de los pacientes con nefronoptosis aún no se identifican mutaciones genéticas responsables mediante estos estudios. Esto es debido a que en el momento actual aún no conocemos todos los genes implicados en estas enfermedades a pesar de que se hayan

detectado más de 20 genes, siendo el más común de todos ellos el NPHP1 (20%).

Y en último lugar, queda mucho camino por recorrer en lo que se refiere al tratamiento de estas enfermedades, ya que hoy en día no existe un tratamiento específico. El manejo actual es el de los síntomas y complicaciones asociadas a la enfermedad renal: prevenir situaciones de deshidratación, tratar la anemia cuando aparezca y promover un crecimiento adecuado, a veces incluso mediante el uso de hormona de crecimiento.

Pero la ausencia de un tratamiento específico es seguramente una situación con fecha de caducidad, ya que cada vez hay más estudios de investigación con modelos animales de la enfermedad (ratones) donde se ha descrito la posible utilidad de fármacos como el anta-

gonista del receptor de vasopresina V2 OPC3126 o la roscovitina, aunque su uso aún no se haya podido llevar a cabo en la práctica clínica habitual.

## El diagnóstico debe confirmarse siempre mediante la realización de un estudio genético

Dentro de la realidad actual, cuando se desarrolla la esperable enfermedad renal terminal, la terapia renal sustitutiva preferida es el trasplante renal, con resultados documentados excelentes. No se ha descrito ningún caso de recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado, con mejores resultados tras el mismo incluso que en la población pediátrica general trasplantada por otra causa.

Seguramente en los próximos años el conocimiento cada vez más profundo del cilo y sus es-

estructuras, así como el descubrimiento progresivo de todos los genes que se encargan de producir las estructuras que le dan su forma y función, nos ayudará a explicar todas las formas de presentación de la nefronoptosis y sus síndromes asociados, así como al desarrollo de nuevos tratamientos. Esto podrá ayudarnos también a responder el porqué de

la amplia variabilidad en número e intensidad de las manifestaciones clínicas incluso en individuos de una misma familia afectados con la misma alteración genética. Siendo esto una característica típica de la enfermedad podemos decir que los pacientes con nefronoptosis no dejarán de ser nunca únicos e irrepetibles.

## Referencias

- Hildebrandt F, Singh-Sawhney I, Schnieders B, Centofante L, Omran H, Pohlmann A, Schamltz C, Wedekind H, Schubotz C, Antignac C, Brandis M. Mapping of a gene for familiar juvenile nephronophthisis: refining the map and definition of flanking markers on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 1993;53:1256-1261
- Srivastava S, Molinari E, Raman S, Sayer JA. Many Genes-One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders. *Front Pediatr* 2017;5:287
- Srivastava S, Sayer JA. Nephronophthisis. *J Pediatr Genet* 2014;3:103
- Johnson CA, Gissen P, Sergi C. Molecular pathology and genetics of congenital hepatorenal fibrocystic syndromes. *J Med Genet* 2003;40:311
- Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:23
- Cristodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, et al. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet.* 1998;7(5):905-12
- Tory K, Rousset-Rouvière C, Gubler MC, et al. Mutations of NPHP2 and NPHP3 in infantile nephronophthisis. *Kidney Int* 2009;75:839
- Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000;58:925
- Alexander SR, Sullivan EK, Harmon WE, et al. Maintenance dialysis in North American children and adolescents a preliminary report. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Kidney Int Suppl* 1993;43:S104
- Kleinknecht C, Habib R. Nephronophthisis. En Cameron S, Davidson AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford: *Oxford University Press*, 1992:2188-2197
- Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development.* 2006;133(21):4131-43
- Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;14:645
- Caridi G, Dagnino M, Gusmano R, et al. Clinical and molecular heterogeneity of juvenile nephronophthisis in Italy: insights from molecular screening. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:44
- Halbritter J, Bizet AA, Schmidts M, et al. Defects in the IFT-B component IFT172 cause Jeune and Mainzer-Saldino syndromes in humans. *Am J Hum Genet* 2013;93:915
- Huynh Cong E, Bizet AA, Boyer O et al. A homozygous missense mutation in the ciliary gene TTC21B causes familial FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2435
- Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M. The nephronophthisis complex; clinical genetic aspects. *Clin Investing* 1992;70:802
- Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, Hurd TW, Vega-Warner V, Fang H, Beck BB, Gribouval O, Zhou W, Diaz KA, Natarajan S, Wiggins RC, Lovric S, Chernin G, Schhoeb DS, Ovunc B, Frishberg Y, Soliman NA, Fathy HM, Goebel H, Hoefele J, Weber LT, Innis JW, Faul C, Han Z, Washburn J, Antignac C, Levy S, Otto EA, Hildebrandt F. ARHGDI1 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J Clin Invest.* 2013;123(8): 3243-53
- Blowey DL, Querfeld U, Geary D et al. Ultrasound findings in juvenile nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(1):22-4
- Gattone 2<sup>nd</sup> VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med.* 2003;9(10):1323-6
- Chaki M, Airik R, Gosh AK et al. Exome capture reveals ZNF423 and CEP164 mutations, linking renal ciliopathies to DNA damage response signaling. *Cell.* 2012; 150 (3): 533-48