



# Nefrología

TUBULOPATÍAS *pág. 249*

## Puntos clave

Pueden aparecer quistes renales en múltiples enfermedades.

El riñón displásico multiquístico involuciona de forma espontánea. La nefrectomía preventiva para evitar complicaciones es controvertida. Hay que descartar malformaciones asociadas en el otro riñón y en otros órganos.

La enfermedad poliquística autosómica recesiva es una enfermedad genética frecuente. La evolución respiratoria marca el pronóstico neonatal. Después, los problemas más importantes serán la hipertensión arterial, el equilibrio hídrico, las infecciones y la nutrición. La supervivencia general tras el período neonatal es buena y no suelen alcanzar la fase renal terminal antes de la adolescencia.

La enfermedad poliquística autosómica dominante es más frecuente que la recesiva, pero suele ser asintomática en la infancia.

La nefronoptosis es una nefropatía tubulointersticial crónica con gran variabilidad clínica, renal y extrarrenal. Se han descrito varias mutaciones asociadas. Es la causa genética más frecuente de insuficiencia renal terminal en la infancia en Europa.

## Enfermedad quística renal

CARLA CRIADO Y MARTA MELGOSA

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid. España.  
mmelgosa.hulp@salud.madrid.org; carlacriadohuriel@hotmail.com

Muchas enfermedades pueden cursar con quistes renales durante la infancia (tablas 1 y 2). En algunas, los quistes son la característica fundamental, mientras que en otras aparecen como asociación más o menos frecuente de los principales rasgos de la enfermedad. Su repercusión engloba, asimismo, un amplio abanico de posibilidades, que va desde el quiste renal aislado, un hallazgo casual sin evidencia a largo plazo de afectación de la función renal<sup>1</sup>, hasta entidades que condicionan un deterioro progresivo e irreversible de ésta. Vamos a centrarnos en las enfermedades que, por su incidencia y repercusión en la infancia, nos parecen de más interés para el pediatra general.

**Tabla 1. Enfermedades quísticas renales en la infancia**

### Quistes renales simples aislados

Displasia renal quística  
Displasia quística asociada a obstrucción  
Displasia quística difusa  
Riñón displásico multiquístico

Enfermedades renales poliquísticas  
Enfermedad poliquística autosómica dominante  
Enfermedad poliquística autosómica recesiva

Enfermedades quísticas medulares  
Complejo nefronoptosis  
Enfermedad quística medular  
Riñón en esponja

### Quistes renales en el contexto de otros síndromes malformativos

Otros  
Enfermedad de Von Hippel-Lindau  
Esclerosis tuberosa  
Enfermedad quística renal adquirida

## Displasia multiquística

### Epidemiología

Es la forma más grave de displasia quística y una de las malformaciones más frecuentes en la infancia. Su incidencia se estima en uno de cada 2.500 recién nacidos<sup>2</sup>. Afecta con más frecuencia a varones, de forma unilateral, y con predominio izquierdo. La etiología es desconocida, pero se supone multifactorial por la gran variabilidad clínica. La mayoría de las veces se presenta de forma esporádica, pero se ha descrito algún caso hereditario.

Es excepcional el diagnóstico de riñón multiquístico bilateral, de pronóstico muy malo, ya que estos niños fallecen de forma temprana por complicaciones secundarias a su hipoplasia pulmonar o a la insuficiencia renal<sup>3,4</sup>.

### Histología

Consiste en una alteración en la diferenciación del riñón fetal que provoca un riñón grande, deforme y no funcionante. El parénquima renal normal está sustituido por múltiples quistes de tamaño variable y rodeados de tejido fibroso. Con frecuencia, contiene diferentes tejidos, como cartílago, grasa y tejido hematopoyético<sup>4</sup>. El uréter del riñón afectado suele estar atrésico o ausente, al igual que la arteria renal.

### Diagnóstico

Alrededor del 80% de los casos son de diagnóstico prenatal<sup>5,6</sup>. Es la segunda alteración urológica en frecuencia diagnosticada durante el embarazo<sup>4</sup>, y se puede identificar en la semana 15 de gestación<sup>2</sup>. El valor predictivo positivo de la ecografía prenatal es del 66,7%, y su sensibilidad, del 52,3%<sup>4</sup>.

**Tabla 2.** Síndromes malformativos asociados con quistes renales

Síndrome	Principales rasgos extrarrenales
Aciduria glutárica tipo II	Anomalías cerebrales, hígado graso, displasia pancreática, disgenesia biliar
Apert	Acrocefalia, craneosinostosis, sindactilia
Ehlers-Danlos	Hiperelasticidad cutánea, hipermovilidad articular
Ellis-Van Creveld	Displasia condroectodérmica
Goldston	Malformación de Dandy-Walker, malformaciones cerebelosas
Ivemark	Agenesia esplénica, enfermedad cardíaca, mala rotación intestinal
Jeune	Distrofia torácica asfixiante, extremidades cortas
Laurence-Moon-Bardet-Biedl	Retraso mental, polidactilia, obesidad, retinopatía
Marfan	Dilatación aórtica, subluxación de cristalino, aracnodactilia
Meckel-Gruber	Encefalocele posterior, paladar ojival, polidactilia
Síndromes orofaciales-digitales	Anomalías del paladar, polidactilia o sindactilia, anomalías cerebrales
Peutz-Jeghers	Hamartomas intestinales, hiperpigmentación
Roberts	Tetrafocomelia, paladar ojival, hipertrofia genital
Tetrasomía 12 (síndrome de Pallister-Killian)	Estatura baja, retraso mental, hipogonadismo, convulsiones, defectos diafragmáticos
Trisomía 13 (síndrome de Patau)	Microcefalia, paladar ojival, anomalías digitales, retraso mental
Trisomía 18 (síndrome de Edwards)	Anomalías digitales, deformidades en los pies, hipertonía muscular, hepatitis neonatal
Trisomía 21 (síndrome de Down)	Braquicefalia, hipotonía, enfermedad cardíaca congénita
Zellweger	Malformaciones cerebrales, dismorfismo craneofacial, deformidades en las extremidades

Al nacer, el niño suele estar asintomático y se sospecha por la palpación de una masa abdominal. Si es de gran tamaño, puede causar dolor abdominal, dificultad respiratoria u obstrucción gástrica.

El diagnóstico de certeza es el histológico, pero generalmente se realiza una ecografía y una gammagrafía cuya combinación permite una precisión de hasta el 93%.

#### Malformaciones asociadas

En un 25% de los casos hay alteraciones urológicas en el riñón contralateral, y la más frecuente es el reflujo vesicoureteral (15-20%)<sup>2-5,7-10</sup>. Sin embargo, no todos los autores recomiendan la realización sistemática de una cistografía, ya que el reflujo suele ser de bajo grado, y desaparece con el tiempo<sup>7-9</sup>.

Alrededor del 5% de estos pacientes pueden asociar también alteraciones en otros órganos, como corazón, esófago, tubo neural y genitales. Se han descrito más de 80 síndromes o malformaciones congénitas no urológicas en los que aparecen riñones multiquísticos<sup>2-4</sup>.

Por todo ello, su detección prenatal obliga al estudio exhaustivo del riñón contralateral y a descartar otras malformaciones asociadas. Algunos autores proponen incluso la indicación sistemática de amniocentesis<sup>2,11</sup>.

#### Evolución y tratamiento

La evolución natural de estos riñones es a la involución espontánea, incluso prenatalmente<sup>5,6,9-12</sup>; más del 30% de los casos lo habrá hecho completamente antes de los 2 años de edad<sup>9</sup>. De forma paralela, el riñón contralateral presenta una hipertrofia compensadora.

Hasta que la involución ocurre, pueden aparecer, sin embargo, algunas complicaciones<sup>13</sup>. Se ha descrito hipertensión arterial (HTA) en un 7-20% de los casos, ligada a una hipersecreción de renina<sup>14</sup>. Clásicamente, además, se consideraba que estos riñones tenían un riesgo mayor de desarrollar tumor de Wilms, hecho no demostrado en revisiones recientes<sup>15</sup>. Por último, también pueden infectarse.

## Lectura rápida



### Introducción

La enfermedad quística renal engloba múltiples situaciones, que van desde el quiste renal aislado hasta entidades que condicionan una insuficiencia renal terminal. Puede aparecer también en el contexto de múltiples síndromes.

### Displasia multiquística

Es la forma más frecuente de displasia quística. Se debe a una alteración de la diferenciación del riñón fetal que provoca un tejido no funcionante. Afecta más a varones y al riñón izquierdo. Pueden aparecer alteraciones urológicas en el otro riñón (25%), sobre todo reflujo vesicoureteral, y malformaciones en otros sistemas (5%).

Suele ser asintomática, pero puede producir hipertensión arterial (7-20%) e infectarse. No está demostrado un riesgo mayor de desarrollo de tumor de Wilms.

Se recomienda un seguimiento ecográfico atento, pero la mayoría de los autores no recomiendan la nefrectomía sistemática para evitar complicaciones.



## Lectura rápida



### Enfermedad poliquística autosómica recesiva

Es una enfermedad hereditaria frecuente (uno de cada 20.000 recién nacidos vivos) cuyo defecto genético reside en el gen PKHD1, situado en el cromosoma 6. Se han descrito más de 100 mutaciones asociadas. Los riñones son grandes y presentan dilataciones en los túbulos colectores. En el hígado se desarrolla una fibrosis congénita.

La clínica puede aparecer en el período neonatal, y el pronóstico lo marcan las complicaciones respiratorias. Superado este período, la supervivencia es buena. La afectación renal condiciona una insuficiencia renal progresiva, que suele estabilizarse a partir de los 2 años y que no suele precisar tratamiento sustitutivo hasta la adolescencia. Los síntomas más tempranos son la hipostenuria con facilidad para la deshidratación, una hipertensión arterial de control muy difícil y un riesgo mayor de infecciones, tanto urinarias como colangitis recurrentes. La clínica hepática derivada de la hipertensión portal suele ser más tardía, pero a veces es la predominante. En algunas ocasiones, se precisa un trasplante hepatorrenal.



La nefrectomía sistemática para prevenir complicaciones está actualmente en controversia. La mayoría de los autores aconsejan tratamiento conservador e indican la cirugía sólo si aparece un tumor renal o complicaciones<sup>3,6,9,13,16</sup>. El seguimiento consistiría en ecografías periódicas, más frecuentes durante el primer año.

## Poliquistosis renal autosómica recesiva

La enfermedad poliquística renal engloba 2 entidades: *a)* una con herencia autosómica dominante (PQAD), y *b)* otra autosómica recesiva (PQAR). La herencia es sólo una de las muchas diferencias que hay entre estas 2 entidades. Para el pediatra, la PQAR es la que entraña más importancia, ya que, aunque la PQAD es más frecuente globalmente, suele ser silente durante la infancia. En cambio, la PQAR es una enfermedad típicamente pediátrica; de hecho, clásicamente, se ha conocido como enfermedad renal poliquística infantil.

### Epidemiología

La PQAR es una enfermedad hereditaria frecuente, con una incidencia estimada en uno de cada 20.000 nacidos vivos. Afecta por igual a ambos sexos y predomina en la raza caucásica<sup>17-20</sup>.

### Etiopatogenia

El defecto genético de la enfermedad radica en un gen de gran tamaño, el PKHD1 (*polycystic kidney and hepatic disease 1*), localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.1-p12)<sup>19,21,22</sup>. No se han encontrado otros genes implicados, aunque se han descrito más de 113 mutaciones distintas<sup>17</sup>. La gran variabilidad en la expresión de la enfermedad probablemente se deba a estas diferentes mutaciones en combinación con otros factores ambientales y genéticos<sup>18,22</sup>.

El PKHD1 codifica la fibroquistina, proteína identificada en el riñón, el hígado y el páncreas. Esta proteína desempeña un papel importante en la diferenciación de los túbulos renales y de las vías biliares<sup>17,23</sup>.

El mecanismo fisiopatológico que produce los quistes no es aún bien conocido. Recientemente, se han relacionado varias enfermedades quísticas renales con alteraciones en las proteínas expresadas en los cilios. En el riñón, sólo hay un único cilio primario en la porción apical de las células epiteliales; la fibroquistina forma parte de él, e interviene en la regulación de la función secretora de la célula. Se

postula que su alteración aumentaría la secreción y produciría las dilataciones quísticas de los túbulos<sup>17,21,24-26</sup>, características de la enfermedad.

### Histología

Macroscópicamente, los riñones de la PQAR son muy grandes, aunque mantienen el aspecto reniforme. Microscópicamente, presentan dilataciones en los túbulos colectores de mayor o menor grado. Las células epiteliales están poco diferenciadas, son hiperplásicas y muy secretoras, con gran acumulación de líquido<sup>17,20</sup>. Los microquistes suelen ser de un tamaño inferior a 3 mm y de su número dependerá el volumen del riñón. La gravedad de la enfermedad dependerá de la proporción de nefronas que se vean dañadas por la compresión de los quistes.

En el hígado, presentan una fibrosis hepática congénita<sup>17</sup>. Los ductus biliares también tienen dilataciones y alteraciones en su configuración, además en las ramificaciones de la porta. Los quistes pancreáticos son infrecuentes y, generalmente, sin repercusión.

### Clínica

Las manifestaciones clínicas de la PQAR son muy variadas; incluso ante un mismo defecto genético y en la misma familia hay gran variabilidad fenotípica.

Suele manifestarse ya en el período neonatal. En los casos más graves, puede haber oligoamnios e hipoplasia pulmonar<sup>18</sup>. Los casos menos graves presentan un desarrollo pulmonar normal, y la clínica condiciona la afectación renal o hepática. En general, la afectación renal predomina en los niños más pequeños y la hepática, en los adolescentes<sup>17,20,27</sup>.

La insuficiencia renal progresiva es una manifestación constante. Lo más temprano suele ser la presencia de hipostenuria con poliuria, polidipsia y riesgo de deshidratación. Con menos frecuencia aparece acidosis metabólica. En el sedimento puede haber hematuria, proteinuria y leucocituria y pueden asociar nefrocalcinosis.

La progresión a insuficiencia renal terminal (IRT) ocurre en un plazo variable de tiempo. El filtrado glomerular fluctúa fundamentalmente en los primeros 2 años de vida, se suele estabilizar hasta la pubertad y a partir de entonces empeora, de modo que la media de edad de desarrollo de IRT oscila en torno a los 15 años<sup>19</sup>.

La HTA suele ser temprana y de control muy difícil, por lo que se precisan varios fármacos hipotensores<sup>17-19</sup>. Es independiente de la insuficiencia renal, y puede aparecer con filtrados casi normales. Su desarrollo se ha relacionado con una menor edad al diagnóstico y, lo que es

más importante, con la evolución de la insuficiencia renal<sup>18</sup>. La etiopatogenia no es bien conocida: por un lado se habla de un aumento en la absorción de sodio por un número mayor de canales epiteliales de sodio<sup>28</sup>; por otra parte, parece clara la implicación del sistema renina-angiotensina debido a una sobreexpresión de sus elementos, pero sólo a nivel local, en los túbulos de las nefronas<sup>29</sup>, lo que explicaría valores plasmáticos de renina normales y una respuesta mejor a fármacos antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) que a inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

La hiponatremia es también un hallazgo frecuente, fundamentalmente durante los primeros meses de vida, y se relaciona estrechamente con la HTA, ya que el 96% de los niños hipertensos tiene también hiponatremia<sup>18,19</sup>. No se conoce la causa.

En la PQAR hay siempre daño hepático, incluso puede ser la clínica predominante. La manifestación inicial más frecuente es la hepatomegalia, fundamentalmente a expensas del lóbulo izquierdo. La función hepática suele estar conservada. Con los años, se agrava la fibrosis hepática con hipertensión portal y todas sus complicaciones<sup>17,20</sup>.

Desde el punto de vista infeccioso, alrededor del 20% de los niños van a presentar algún episodio de infección de orina, y son más frecuentes en las niñas. La disgenesia biliar favorece las colangitis bacterianas recurrentes, a veces difíciles de controlar.

### Diagnóstico prenatal

En los casos más graves, se pueden ver alteraciones renales ya en la semana 14, pero lo más frecuente es que no se diagnostiquen hasta la 24, incluso la 30. La ecografía muestra unos riñones grandes e hiperecogénicos. El oligoamnios y/o la hipoplasia pulmonar en los casos más graves son signos poco específicos<sup>17,30</sup>. La alfafetoproteína sérica materna puede estar aumentada, aunque también es poco específica.

La genética y la biología molecular permitirán un diagnóstico fiable y temprano, si bien aún su aplicación a la práctica clínica, como luego comentaremos, tiene limitaciones.

### Diagnóstico posnatal

En los casos en que no hubo diagnóstico prenatal, la PQAR suele sospecharse en los primeros meses de vida por la palpación de masas renales o tras un estudio ecográfico indicado por HTA o por insuficiencia renal. La función hepática suele estar normal, aunque a veces aparecen signos evidentes de hipersplenismo.

La ecografía renal es la prueba que más nos orienta al diagnóstico. Los riñones son grandes y simétricos. Los microquistes característicos se aprecian como un aumento difuso de la ecogenicidad y una pérdida de la diferenciación corticomedular<sup>20</sup>. Ocasionalmente, y principalmente en niños mayores, se pueden ver incluso quistes generalmente menores de 20 mm, que tienden a ir en aumento en tamaño y número. En el hígado, la ecografía inicial suele ser normal o mostrar hepatomegalia; con el tiempo, puede aparecer un aumento difuso e irregular de ecogenicidad, con dilatación de las vías biliares.

La urografía es bastante característica y muestra un retraso en la aparición y la eliminación del contraste, y pueden verse estrías medulares que corresponden a los túbulos colectores dilatados. La resonancia magnética y la tomografía computarizada tienen más resolución que la ecografía, y pueden indicarse en los casos dudosos. La biopsia renal no suele hacerse de forma habitual.

El estudio genético molecular<sup>30</sup> permitirá, en el futuro, confirmar el diagnóstico, pero en el momento actual presenta problemas prácticos, ya que el gran tamaño del gen, la amplia variación de alteraciones descritas y la naturaleza de éstas hace muy largo y caro el proceso si no hay otros casos en la familia para poder aplicar técnicas de enlace.

### Tratamiento

No hay ningún tratamiento específico. El período más crítico es el neonatal, sobre todo por las complicaciones respiratorias. Una vez superado, la HTA suele ser el problema más importante, y resulta muy difícil su control, fundamentalmente en el primer año de vida. El tratamiento debe ser temprano, ya que el pronóstico de la enfermedad depende en parte de ello. El tratamiento de elección se basa en fármacos que bloquean la renina, con una mejor respuesta a los ARA-II que a IECA, como ya hemos comentado. Estos fármacos, además, contribuyen a frenar la progresión de la insuficiencia renal por su efecto antiproteínúrico. No obstante, suele ser necesaria la asociación con otros hipotensores, como antagonistas del calcio o bloqueadores beta<sup>17,18</sup>. Es fundamental asegurar una nutrición adecuada, por lo que se requiere con frecuencia sonda nasogástrica o gastrostomía para alcanzar el aporte calórico necesario. Además hay un retraso en el crecimiento temprano y desproporcionado al grado de insuficiencia renal, que puede mejorar con hormona de crecimiento.

Estudios experimentales en ratas con fármacos que actúan inhibiendo el receptor de la

## Lectura rápida



El diagnóstico prenatal se sospecha por la ecografía. En la etapa posnatal, la ecografía, la clínica y los antecedentes familiares lo confirman. La biopsia no suele hacerse de forma sistemática.

El estudio genético confirma la enfermedad, pero en el momento actual no es posible hacerlo de forma sistemática si no hay familiares afectados.



## Lectura rápida



### Enfermedad poliquística autosómica dominante

Aunque más frecuente que la forma recesiva, no suele dar clínica en la infancia. Se asocia a mutaciones en los genes PKD1 (86%) y PKD2 (14%). El cribado ecográfico en hijos de padres afectados es controvertido, ya que puede ser normal hasta los 30 años.



adenilciclase y de la tirosinasa demuestran una disminución en el número de quistes y en la progresión del fallo renal y pueden ser una línea futura de tratamiento en humanos<sup>17</sup>.

### Pronóstico

El pronóstico inicial depende fundamentalmente de las complicaciones respiratorias e infecciosas en el periodo neonatal<sup>31</sup>. La necesidad de ventilación mecánica es un fuerte factor predictivo de mortalidad<sup>18,19,31</sup>.

Actualmente, superado el periodo neonatal, la supervivencia al año es del 70-90%, y del 50-80% a los 15 años<sup>17,19</sup>. Aproximadamente, la mitad de ellos llegarán a la adolescencia sin precisar tratamiento sustitutivo. A medida que la supervivencia renal se prolonga, crece la aparición de complicaciones relacionadas con la fibrosis hepática asociada, como hipertensión portal, hemorragia digestiva, colangitis e incluso colangiocarcinoma<sup>20</sup>.

El trasplante renal no presenta complicaciones especiales en estos pacientes, si bien suele ser precisa la nefrectomía, unilateral o bilateral, de los riñones nativos. En cada caso concreto, hay que plantearse la posible indicación de un trasplante hepatorenal.

## Enfermedad poliquística autosómica dominante

Tan sólo vamos a hacer un repaso rápido de esta entidad, ya que, aunque globalmente es mucho más frecuente que la forma recesiva (incidencia en uno de cada 400-2.000 recién nacidos vivos)<sup>32,33</sup>, en la mayoría de los pacientes es silente durante la infancia y no se diagnostica hasta la edad adulta. El 86% de los afectados presenta una alteración en el cromosoma 16, en el locus PKD1; en el resto, la anomalía reside en el locus PKD2, localizado en el cromosoma 4<sup>33,34</sup>.

Desde el punto de vista histológico, los quistes pueden desarrollarse en cualquier lugar de la nefrona. Los riñones son grandes, con múltiples quistes bilaterales; pueden aparecer además en el bazo, el páncreas y, sobre todo, el hígado, donde se presentan en más del 50% de los casos<sup>33</sup>. También pueden asociar malformaciones de los vasos cerebrales<sup>35</sup>.

En la edad pediátrica, el diagnóstico suele hacerse a partir de los antecedentes familiares, ya que la mayoría de los niños están asintomáticos. La probabilidad de desarrollar IRT es mayor cuanto menor sea la edad a la que se llegó al diagnóstico<sup>33</sup>. La función renal suele mantenerse normal hasta los 30 años, aunque

antes puede aparecer alguna manifestación, como dolor, hematuria o HTA<sup>33</sup>.

La indicación de cribado ecográfico en los hijos de padres afectados no está clara, ya que una ecografía renal normal no descarta la enfermedad hasta los 30-35 años. El estudio genético, si se conoce la mutación del caso índice, puede ayudar a identificar a los familiares afectados.

## Complejo nefronoptosis-enfermedad quística medular

Esta entidad agrupa varias enfermedades hereditarias que comparten una nefropatía intersticial crónica hereditaria que evoluciona a IRT. De forma característica, en la histología presentan quistes en la unión médulo-cortical.

Se distinguen 2 subgrupos según el tipo de herencia y la rapidez de progresión:

— Nefronoptosis: incluye un grupo de enfermedades con herencia autosómica recesiva que varían en función del defecto genético, la edad de comienzo y las alteraciones extrarrenales asociadas. Los afectados suelen llegar a la IRT durante la infancia.

— Enfermedad quística medular: con herencia autosómica dominante, es menos frecuente que la anterior y casi siempre se manifiesta en la edad adulta.

Nos vamos a centrar en la nefronoptosis, ya que es la que nos podemos encontrar durante la infancia.

### Epidemiología

La prevalencia estimada de la nefronoptosis es de 1 de cada 50.000 nacidos vivos<sup>26</sup>. Es la causa genética más frecuente de IRT en los niños europeos (15% del total)<sup>36</sup>.

Afecta fundamentalmente a la raza blanca, y en proporción similar a ambos sexos.

Aunque el tipo de herencia es autosómico recesivo, parece haber una gran penetrancia, ya que aparece en los descendientes en un porcentaje mucho mayor al 25% esperado.

### Genética

Hasta el momento, se han identificado mutaciones en 6 genes diferentes<sup>26,37</sup>:

— NPH1: se localiza en el cromosoma 2 y está mutado entre el 50 y el 85% de los casos de nefronoptosis. Además de en el riñón, tam-

bién se expresa en otros tejidos<sup>38</sup>. Codifica una proteína llamada nefrocistina 1.

— NPH2: situado en el cromosoma 9, codifica la proteína llamada inversina. Da lugar a la forma más rápida de la enfermedad<sup>39</sup>.

— NPH3: está en el cromosoma 3 y codifica la nefrocistina 3.

— NPH4: localizado en el cromosoma 1, codifica la denominada nefrocistina 4 que interactúa con la nefrocistina<sup>11</sup>. Al igual que ésta, también se expresa en tejido extrarrenal.

— NPH5: codifica la nefrocistina 5 y se sitúa en el cromosoma 3. Su mutación es la más frecuente en el síndrome de Senior-Loken<sup>40</sup>.

— NPH6: localizado en el cromosoma 12<sup>41</sup>. Se han descrito sus mutaciones en algún caso de Senior-Loken y en familias con síndrome de Joubert. En este último cuadro, se han descrito además alteraciones en otros genes, como el AHI1, localizado en cromosoma 6<sup>42</sup>.

Las mutaciones en NPH1 y NPH4 se asocian con la forma juvenil: las de NPH3 con la forma del adolescente y las de NPH2 con la forma infantil. De todos modos, hay una gran variabilidad fenotípica en la enfermedad, de modo que 2 miembros de la misma familia y con la misma mutación pueden presentar clínicas diversas<sup>43</sup>, y 2 pacientes con síntomas similares pueden tener mutaciones diferentes. Todo esto habla a favor de la importancia de factores adicionales ambientales o genéticos.

### Patogenia

Se desconoce el mecanismo exacto por el que se desarrolla la enfermedad. Se sabe que las diferentes proteínas que codifican estos genes interactúan entre ellas y que tienen funciones de unión intercelular y con la matriz extracelular. Además, parece que interfieren en el funcionamiento de los cilios epiteliales. La nefropatía tubulointersticial y la formación de quistes podrían ser el resultado de los mecanismos compensadores que pondría en marcha el riñón ante la alteración de estas proteínas<sup>26,36,37,44</sup>.

### Clínica

En función de la forma de presentación, se distinguen 3 formas clínicas:

— Nefronoptosis juvenil: es la más frecuente, y se relaciona con mutaciones en NPH1 y NPH4. Los síntomas aparecen en la infancia, y se desarrolla IRT a una edad media de 13 años.

— Nefronoptosis infantil: asocia mutaciones en NPH2. Es la forma más temprana, empieza a dar síntomas antes de los 3 años de edad y en torno a los 5 ya están en fase terminal.

— Nefronoptosis del adolescente: se debe a mutaciones de NPH3 y no suelen precisar tratamiento sustitutivo antes de los 19 años.

La clínica inicial se debe a la afectación tubular y suele pasar inadvertida, de modo que un 75% de los pacientes son diagnosticados en fase terminal<sup>26,38</sup>. Presentan poliuria, polidipsia, astenia, así como una lenta curva de crecimiento. La HTA es rara, ya que suele asociarse un síndrome de pérdida de sal, excepto en la forma NPH2.

Analíticamente destaca la aparición temprana de hipostenuria y anemia, ambas de forma desproporcionada al grado de insuficiencia renal. La anemia se produce por disminución en la producción de eritropoyetina secundaria a una alteración de los fibroblastos peritubulares productores de esta hormona. La forma NPH2, además, puede asociar hiperpotasemia y acidosis metabólica.

### Afectación extrarrenal

El 10-15% de los pacientes presenta algún tipo de manifestación extrarrenal<sup>26</sup>, cuya aparición define diversos síndromes. Las más frecuentes son:

— Afectación ocular: la más característica, aunque no la exclusiva, es la retinitis pigmentaria, que aparece hasta en un 10% de las nefronoptosis. Esta asociación se denomina síndrome de Senior-Loken y se relaciona fundamentalmente con mutaciones en el gen NPH536.

— Afectación del sistema nervioso central: suele ser en forma de retraso mental y ataxia cerebelosa. Con frecuencia coexiste con la afectación ocular. La asociación con hipoplasia de vermis cerebeloso, ataxia, hipotonía, retraso mental y movimientos oculares anómalos recibe el nombre de síndrome de Joubert.

— Afectación hepática: consistente en hepatomegalia con fibrosis portal, aunque con escasa proliferación de vías biliares, a diferencia de la poliquistosis autosómica recesiva.

— Afectación esquelética: en forma de displasia epifisiaria. Son características las epifisis en cono, fundamentalmente en las falanges de las manos. Aparece siempre asociada a otras alteraciones extrarrenales.

### Histología

No es patognomónica. Macroscópicamente, los riñones son normales de tamaño o ligeramente pequeños en las fases avanzadas de la enfermedad<sup>26</sup>. La superficie es finamente granulada. Microscópicamente, se observa atrofia tubular con desarrollo de quistes, desintegra-

## Lectura rápida



### Complejo nefronoptosis

Es la causa genética más frecuente de insuficiencia renal terminal en los niños europeos. Engloba varias entidades y hasta ahora se han descrito 6 mutaciones asociadas. Además, puede aparecer formando parte de síndromes plurimalformativos.

Según la edad de aparición de los síntomas, se distingue entre una forma infantil, una forma juvenil o clásica (la más frecuente) y una forma del adolescente.

Como complicación renal, presentan nefropatía tubulointersticial crónica. La clínica inicial es poliuria, polidipsia y retraso de crecimiento, y suele pasar inadvertida, por lo que el 75% se diagnostica en fase terminal. Un 10-15% de los pacientes presenta, además, una afectación extrarrenal, sobre todo ocular, del sistema nervioso central, hepática y esquelética.

El tratamiento es de sostén y no recidiva tras el trasplante.



## Bibliografía recomendada

Ariceta G, Lens XM.  
Poliquistosis autosómica  
recesiva. Nefrología.  
2003;23:23-8.

*Artículo en español. Aunque no incluye las novedades más recientes, resulta muy completo y didáctico.*

Aubertin G, Cripps S, Coleman G, McGillivray B, Yong SL, Van Allen M, et al. Prenatal diagnosis of apparently isolated unilateral multicystic kidney: implications for counselling and management. Prenat Diagn. 2002;22:388-94.

*Estudio epidemiológico de evolución de niños con diagnóstico prenatal de riñón multiquístico unilateral. Con los resultados, se establecen recomendaciones para el tratamiento y el consejo prenatal.*

ción de la membrana basal tubular e infiltración de células intersticiales con fibrosis. Lo más característico es una membrana basal tubular, con zonas engrosadas, y otras atenuadas, con transición brusca de unas a otras<sup>26,38</sup>. Cuando la enfermedad está muy desarrollada, pueden verse los quistes localizados en la unión corticomedular y en la parte externa de la médula.

### Diagnóstico

El diagnóstico suele hacerse en etapas avanzadas de la enfermedad. El antecedente de poliuria y polidipsia y los síntomas asociados nos pueden hacer sospecharla.

En la ecografía, los riñones son de tamaño normal o ligeramente disminuido, con aumento de la ecogenicidad y mala diferenciación corticomedular. Los quistes de la unión corticomedular sólo se apreciarán en estadios avanzados.

El diagnóstico de confirmación sería el estudio genético. En el momento actual y en España, sólo se puede identificar la delección del gen NPH1. Si el estudio genético es negativo, pero la sospecha clínica es alta, se puede hacer una biopsia que mostrará los datos característicos de una nefropatía tubulointersticial crónica. Es posible el diagnóstico prenatal si conocemos la mutación de un familiar.

### Tratamiento

El tratamiento es exclusivamente sintomático y no parece frenar la evolución de la enfermedad. No se han descrito recidivas tras el trasplante.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. Murthi GV, Azmy AF, Wilkinson AG. Management of simple renal cysts in children. J R Coll Surg Edinb. 2001;46:205-7.
2. ● Aubertin G, Cripps S, Coleman G, McGillivray B, Yong SL, Van Allen M, et al. Prenatal diagnosis of apparently isolated unilateral multicystic kidney: implications for counselling and management. Prenat Diagn. 2002;22:388-94.
3. Al-Khaldi N, Watson AR, Zuccollo J, Twining P, Rose DH. Outcome of antenatally detected cystic dysplastic kidney disease. Arch Dis Child. 1994;70:520-2.
4. Eckoldt F, Woderich R, Smith RD, Heling KS. Antenatal diagnostic aspects of unilateral multicystic kidney dysplasia: sensitivity, specificity, predictive values, differential diagnoses, associated malformations and consequences. Fetal Diagn Ther. 2004;19:163-9.
5. Onal B, Kogan BA. Natural history of patients with multicystic dysplastic kidney-what follow-up is needed? J Urol. 2006;176:1607-11.
6. Oliveira EA, Diniz JS, Vilasboas AS, Rabêlo EA, Silva JM, Filgueiras MT. Multicystic dysplastic kidney detected by fetal sonography: conservative management and follow-up. Pediatr Surg Int. 2001;17:54-7.
7. Ismaili K, Avni FE, Alexander M, Schulman C, Collier F, Hall M. Routine voiding cystourethrography is of no value in neonates with unilateral multicystic dysplastic kidney. J Pediatr. 2005;146:723-5.
8. Guarino N, Casamassima MG, Tadini B, Marras E, Lacey R, Bianchi M. Natural history of vesicoureteral reflux associated with kidney anomalies. Urology. 2005;65:1208-11.
9. Aslam M, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. Arch Dis Child. 2006;91:820-3.
10. Kessler OJ, Ziv N, Livne PM, Merlob P. Involution rate of multicystic renal dysplasia. Pediatrics. 1998;102:E73.
11. Welch TR, Wacksman J. The changing approach to multicystic dysplastic kidney in children. J Pediatr. 2005;146:723-5.
12. Rottenberg GT, Gordon I, De Bruyn R. The natural history of the multicystic dysplastic kidney in children. Br J Radiol. 1997;70:347-50.
13. Webb NJ, Lewis MA, Bruce J, Gough DC, Ladusans EJ, Thomson AP et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: the case for nephrectomy. Arch Dis Child. 1997;76:31-4.

14. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90:921-4.
15. Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2005;90:147-9.
16. Homsy YL, Anderson JH, Oudjhane K, Russo P. Wilms tumor and multicystic dysplastic kidney disease. *J Urol*. 1997;158:2256-9.
17. ●● Parfrey PS. Autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67:1638-48.
18. ●● Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics*. 2003;111:1072-80.
19. Capisonda R, Phan V, Traubci J, Daneman A, Balfé JW, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:119-26.
20. Ariceta G, Lens XM. Poliquistosis autonómica recesiva. *Nefrología*. 2003;23 Supl 1:23-8.
21. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2384-98.
22. Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1374-80.
23. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet*. 2002;30:259-69.
24. 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;66:1345-55.
25. Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1381-8.
26. Guay-Woodford LM. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1369-76.
27. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:1-21.
28. Olteanu D, Yoder BK, Liu W, Croyle MJ, Welty EA, Rosborough K, et al. Heightened epithelial Na<sup>+</sup> channel-mediated Na<sup>+</sup> absorption in a murine polycystic kidney disease model epithelium lacking apical monocilia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290:C952-63.
29. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Sotelo-Avila C. Expression of components of the renin-angiotensin system in autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Histochem Cytochem*. 2005;53:979-88.
30. Zerres K, Mücher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schönborn S, Heikkilä P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet*. 1998;76:137-44.
31. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:302-6.
32. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int*. 2000;58:925-43.
33. Romão EA, Moysés Neto M, Teixeira SR, Muglia VF, Vieira-Neto OM, Dantas M. Renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:533-8.
34. ●● Pei Y. Diagnostic approach in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1108-14.
35. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, Slezak JM, Saggar-Malik AK, Pei Y, et al. Harris PC. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet*. 2003;361:2196-201.
36. Otto EA, Loey B, Khanna H, Hellems J, Sudbrak R, Fan S, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet*. 2005;37:282-8.
37. Phillips CL, Miller KJ, Filson AJ, Nurnberger J, Clendenon JL, Cook GW, et al. Renal cysts of inv/inv mice resemble early infantile nephronophthisis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1744-55.
38. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, et al. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet*. 1997;17:149-53.
39. Otto EA, Schermer B, Obara T, O'Toole JF. Mutations in INVS encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet*. 2003;34:413-20.
40. Omran H, Fernandez C, Jung M, Häffner K, Fargier B, Vllaquiran A, et al. Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am J Hum Genet*. 2000;66:118-27.
41. Otto E, Hoefele J, Ruf R, Mueller AM, Hiller KS, Wolf MT, et al. A gene mutated in nephronophthisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution. *Am J Hum Genet*. 2002;71:1161-7.
42. Utsch B, Sayer JA, Attanasio M, Pereira RR, Eccles M, Hennies HC, et al. Identification of the first AHI1 gene mutations in nephronophthisis-associated Joubert syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:32-5.
43. Caridi G, Dagnino M, Gusmano R, Ginevri F, Murer L, Ghio L, et al. Clinical and molecular heterogeneity of juvenile nephronophthisis in Italy: insights from molecular screening. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:44-51.
44. Fliegauf M, Horvath J, Von Schnakenburg C, Olbrich H, Müller D, Thumfart J, et al. Nephrocystin specifically localizes to the transition zone of renal and respiratory cilia and photoreceptor connecting cilia. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2424-33.

## Bibliografía recomendada

**Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics*. 2003;111:1072-80.**

*Estudio descriptivo longitudinal de una amplia cohorte de casos de enfermedad poliquística recesiva. Tiene un gran valor epidemiológico por el tamaño de la muestra estudiada.*

**Guay-Woodford LM. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1369-76.**

*Revisión actual sobre el posible papel que desempeña la disfunción del complejo cilio/centrómoro en la etiopatogenia de las diferentes enfermedades quísticas renales.*

**Parfrey PS. Autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67:1638-48.**

*Revisión general de diversos aspectos de la enfermedad poliquística autosómica recesiva.*