

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualidad de la enfermedad renal poliquística

YEINNY P. GUATIBONZA¹, RAFAEL EDUARDO RODRÍGUEZ²,
JUAN PABLO CÓRDOBA³, IGNACIO ZARANTE⁴

Resumen

La enfermedad renal poliquística (PKD) es una enfermedad genética común que consiste en la aparición progresiva de lesiones quísticas en los riñones, que rempazan el parénquima renal, lo que conduce a enfermedad renal crónica terminal. La PKD tiene dos patrones de herencia: autosómico dominante y autosómico recesivo. La forma autosómica dominante es más común y menos grave que la autosómica recesiva. Se conoce que la PKD es causada por mutación en varios *loci* humanos. La forma autosómica dominante puede ser causada por mutaciones en dos genes diferentes (PKD1 y PKD2); en tanto que la forma autosómica recesiva solo tiene un gen causal (PKHD1). Existen numerosas publicaciones que buscan explicar la fisiopatología de la enfermedad. Esto refleja un esfuerzo internacional por comprender la naturaleza de la enfermedad, para desarrollar terapias que eviten la aparición de los quistes o la progresión de los que ya están instaurados. El objetivo de esta revisión es difundir el conocimiento que se tiene hasta el momento, acerca de la enfermedad renal poliquística. Por lo tanto, realizamos un breve recuento de las características clínicas de la enfermedad y el tratamiento actual disponible.

Palabras clave: enfermedades renales poliquísticas, hipertensión, túbulo, riñón, genética.

-
1. Médica residente Genética Médica, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 2. Médico internista, nefrólogo, Universidad Nueva Granada, Hospital Militar Central. Director de la Unidad Renal, Clínica del Occidente, FMC.
 3. Médico internista, nefrólogo. Coordinador del Programa Hemodiálisis y Terapias de Aféresis, Unidad Renal, Hospital Universitario de San Ignacio. Profesor de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 4. PhD en Genética Médica. Profesor del Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 20/10/2011.

Revisado: 25/01/2012.

Aceptado: 22/05/2012

Title: Polycystic Renal Disease: An Update

Abstract

Polycystic Kidney Disease (PKD) is a common genetic condition, which is characterized by gradual appearance of multiple cysts in the kidneys; this causes the destruction of renal parenchyma leading to chronic renal disease. PKD has two patterns of inheritance: autosomal dominant and autosomal recessive. The autosomal dominant form is more common and less severe than the autosomal recessive. It is known that PKD is caused by mutation in several human loci. The autosomal dominant form can be caused by mutations in 2 different genes (PKD1 and PKD2). The autosomal recessive form has only one causal gene (PKHD1). There are numerous publications worldwide that seek to explain the pathophysiology of the disease; this reflects an international effort to understand the nature of the disease, to develop therapies to prevent the appearance of cysts or the progression of those already existent lesions. The objective of this review is to update the knowledge we have so far, about polycystic kidney disease therefore we decided to conduct a brief review of the clinical features of disease and the treatment available today.

Key words: Polycystic kidney, hypertension, tubule, kidney, genetic.

Introducción

En la enfermedad renal poliquística (PKD) se desarrollan quistes en el epitelio renal, los cuales van aumentando de tamaño hasta destruir el parénquima, lo que lleva a falla renal. Esta es una enfermedad multisistémica, bilateral, de inicio tardío si es autosómica dominante y de inicio temprano si es recesiva. Las principales características

patogénicas de la PKD son el aumento de la proliferación celular tubular, la secreción de fluidos y la formación de quistes a lo largo de la nefrona [1].

En el mundo, esta enfermedad tiene alta prevalencia y es causa de enfermedad renal crónica (ERC) terminal (una enfermedad de alto costo); por lo tanto, es importante investigar acerca del retraso en la aparición de los quistes para mejorar la calidad de vida de los enfermos, así como disminuir la progresión a ERC estadio V y generar impacto económico en la salud pública y enfermedades de alto costo en Colombia.

La PKD se produce por mutaciones en varios *loci* humanos. La forma autosómica dominante la causan mutaciones en dos genes diferentes (PKD1 y PKD2). El 85% de los individuos con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD) tiene mutaciones en PKD1, mientras que el 15% restante posee mutaciones en PKD2.

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

Prevalencia

La ADPKD es la enfermedad renal hereditaria más frecuente y la causa de ERC terminal hasta en el 10% de los pacientes sometidos a diálisis [2-4]. Se ha descrito una prevalencia de 1/800 en todos los grupos étnicos y afecta 1/500-

1/1000 recién nacidos vivos [5-7]. Aproximadamente 2700 personas con ADPKD iniciaron terapia de reemplazo renal en el 2008 en Estados Unidos, junto a 26.000 personas más, diagnosticadas con esta enfermedad que ya se encontraban en terapia de reemplazo renal [8]. La prevalencia de la PKD en Colombia se ha determinado mediante la estadística del antiguo Instituto de Seguro Social (ISS), el cual reporta que el 4,6% de los pacientes con ERC estadio IV G4 presentaban PKD [9,10].

Fisiopatología

La PKD autosómica dominante se caracteriza por aparición progresiva de quistes en el epitelio tubular renal, con incremento gradual en número y tamaño, que da como primera manifestación clínica la hipostenuria (pérdida de la capacidad de concentrar orina); posteriormente, se reduce el flujo sanguíneo renal que desencadena pérdida progresiva del parénquima renal, el cual a su vez es remplazado por lesiones quísticas. Esto lleva a la aparición de complicaciones propias del daño renal como la hipertensión arterial. Así mismo, aumenta el riesgo de infecciones urinarias a repetición y la aparición de dolor en dorso y flancos como manifestación del aumento de tamaño quístico, su infección o sangrado interno.

El reemplazo del parénquima renal por lesiones quísticas cada vez de ma-

yor tamaño aumenta la longitud y el deterioro en la función renal, hasta que aproximadamente a los sesenta años de edad se alcanza el estadio V de la ERC y, por lo tanto, la necesidad de terapia de reemplazo renal. Adicionalmente, en este tipo de enfermedad se observa aparición de quistes en otros órganos como hígado, vesículas seminales, páncreas y membrana aracnoides. Además, alteraciones vasculares como aneurismas intracraneales, dilatación el arco aórtico, disección de la aorta torácica, prolapso de la válvula mitral y hernias en la pared abdominal [11].

Las manifestaciones clínicas están directamente relacionadas con el tamaño de los quistes y el grado de afectación renal por estos. El volumen de los quistes aumenta de manera exponencial. Según estudios previos, se conoce que el incremento de volumen en estos quistes es alrededor del 5,3% al año [12]. La ADPKD puede ser causada por mutaciones en dos genes diferentes; la más frecuente es la ADPKD1 (85% de los casos) causada por mutaciones en el gen PKD1 o también llamado policistina 1. Este gen codifica una proteína del mismo nombre; la proteína policistina 1 es una glicoproteína transmembrana, reguladora de canales calcio y homeostasis del calcio intracelular. También cumple un rol muy importante en la interacción célula-célula y célula-matriz [13]. El 15% restante se deben a mutaciones en el gen PKD2, que codifica para la proteí-

Tabla 1. Clasificación y características de la PKD

Enfermedad renal poliquística (PKD)			
Tipo	Enfermedad renal poliquística autosómica dominante		Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD)
Subtipo	Tipo 1 (ADPKD1)	Tipo 2 (ADPKD2)	
Locus	16p13.3-p13.1	4q21-q23	6p21.1-p12
Gen	PKD1	PKD2	PKHD1
Tamaño del gen	46 exones	15 exones	86 exones
Proteína	Policistina 1	Policistina 2	Fibrocistina
Función de la proteína	Proteína transmembrana con interacciones célula-célula y célula-matriz. Puede ser un receptor, pero se desconoce el ligando	Proteína transmembrana, actúa como canal de calcio voltaje dependiente. Regula la concentración de calcio intracelular y está implicada en el movimiento ciliar	Proteína transmembrana Se desconoce el ligando
Expresión proteica	Epitelio tubular renal y células epiteliales en otros órganos. Músculo liso, esquelético y cardíaco	Epitelio tubular renal y células epiteliales en otros órganos	Riñón, ducto biliar y páncreas. Células epiteliales del túbulo renal, cilias

na policistina 2, una proteína transmembrana que actúa como canal de calcio voltaje dependiente y regula el calcio intracelular, especialmente en el retículo endoplásmico. Está implicada en el movimiento ciliar de las células epiteliales, donde se expresa (tabla 1) [14].

Clinica y evolución de la enfermedad

Inicialmente se encuentra disminución en la capacidad de concentrar la orina y excretar amonio, lo cual contribuye al desarrollo de cálculos de oxalato de calcio y ácido úrico. Se presenta hipertensión arterial, que es característicamente

baja en la noche y con respuesta exagerada al ejercicio, acompañada de hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica [15,16]. La ADPKD es generalmente de inicio tardío, con quistes renales bilaterales y quistes en otros órganos, como hígado, vesícula seminal, páncreas y membrana aracnoides [17]. En el tubo digestivo se pueden encontrar quistes hepáticos hasta en el 50% de los pacientes con PKD; sin embargo, la aparición de quistes es dependiente de la edad.

Un estudio realizado por el Consorcio de Estudios Imagenológicos para va-

lorar la progresión en la PKD (CRISP) realizó un seguimiento prospectivo a 214 individuos afectados, con imágenes anuales, y mostró que el volumen total renal y el volumen de los quistes aumentan de forma exponencial. El promedio del volumen renal total fue de 1060 ± 642 ml de línea de base, y se encontró que el incremento anual es de 204 ± 246 ml por año ($5,27 \pm 3,92\%$ al año), durante un periodo de seguimiento de 3 años [12].

La función renal se mantiene conservada hasta los 40 años, secundaria a una hipertrofia compensatoria en las nefronas funcionantes [5]. La enfermedad progresa y alrededor de los 50 años, se encuentra alteración en la tasa de filtración glomerular (TFG), hasta llegar a un valor por debajo de $15 \text{ cm}^3/\text{min}$ (ERC estadio V) o falla renal terminal [6]. Los riñones pueden alcanzar grandes tamaños, aproximadamente 25 libras en una mujer de 1,55 m. Se considera que el 50% de los individuos con ADPKD desarrollará ERC estadio V para los 60 años. La edad de presentación de la falla renal es más temprana en PKD1 que en PKD2 (54 vs. 74 años); sin embargo, la edad de inicio de la falla renal es variable, incluso dentro de la misma familia. Se ha determinado, que la ADPKD1 es más severa que la ADPKD2, ya que presenta un mayor aumento del tamaño renal, así como un mayor número de quistes que la PKD2. Se ha demostrado que la tasa de crecimiento de los quistes es similar para los dos tipos [18].

El fenómeno de expresividad variable intrafamiliar ocurre con discrepancias, es decir, casos graves y casos leves, en la misma familia. La variabilidad fenotípica involucra diferencias en la tasa de filtración glomerular, la edad a la que se alcanzó la falla renal terminal, la ocurrencia de hipertensión arterial, quistes extrarrenales sintomáticos y hemorragia subaracnoidea por aneurismas intracraneales en frambuesa [19]. Aunque esta es una enfermedad autosómica dominante, entre el 10 y el 20% de los pacientes no tiene historia familiar previa, se trata de mutaciones *de novo* o falla en el diagnóstico de los familiares afectados [20].

Diagnóstico

El diagnóstico se establece inicialmente mediante estudios imaginológicos como ecografía renal o tomografía axial computada (TAC). También existe el diagnóstico molecular. La sospecha clínica se basa en los hallazgos específicos en función de la edad. En la tabla 2 se presentan los criterios para diagnosticar quistes renales sugestivos de PKD.

El diagnóstico de la PKD se debe sospechar por la clínica y confirmarlo con imágenes (por ejemplo, ultrasonografía renal, TAC y resonancia magnética nuclear). La ecografía renal es el método más usado por su bajo costo y fácil disponibilidad, el cual reporta riñones aumentados de tamaño y contor-

Tabla 2. Criterios para diagnosticar quistes renales sugestivos de PKD basados en los hallazgos ecográficos

Edad (años)	Número mínimo de quistes	Sensibilidad (%)
< 30*	2 quistes uni o bilaterales	PKD1 → 100 PKD2 → 67
30-59	2 quistes en cada riñón	100
> 60	4 quistes en cada riñón	100

* La detección de un quiste renal y alargamiento renal, incluso en un solo riñón, deben ser tomados como un signo temprano de la enfermedad: si se encuentran riñones aumentados de tamaño y ecogénicos, sin quistes macroscópicamente visibles, en un niño/infante, tiene un riesgo de ADPKD del 50%.

Fuente: modificado de Ravine y colaboradores [21] y Nicolau y colaboradores [22].

nos irregulares con múltiples quistes, aunque solo detecta quistes mayores a 8 mm y se debe tener en cuenta que en individuos jóvenes o con PKD2 es posible que resulte falsamente “normal” [20,21].

Se han realizado estudios para determinar la sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía en el diagnóstico de la ADPKD tipos 1 y 2, comparado con el análisis de ligamiento. La sensibilidad de la ecografía renal para el diagnóstico fue comparada con los resultados de los genotipos inferidos por los estudios de ligamiento. La sensibilidad de la ecografía renal para diagnosticar la ADPKD, en menores a 30 años, fue del 95% para ADPKD tipo 1 pero solo del 67% para ADPKD tipo 2. Sin embargo, la sensibilidad de la ecografía, tanto para ADPKD tipo 1 como tipo 2, es del 100% [22,23].

Tratamiento

El tratamiento actual es sintomático, por lo que se busca controlar las manifestaciones que genera y evitar el mayor deterioro de la función renal por las comorbilidades asociadas. Para el tratamiento de la hipertensión arterial se aconseja usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), ya que han mostrado reducción en la microalbuminuria en individuos con PKD. No se deben usar bloqueadores de canales de calcio [24]. Se ha demostrado que la tensión arterial media debe ser menor a 92 mm Hg, ya que una mayor tensión arterial está relacionada con mayor mortalidad [25].

Para el manejo del dolor, en primer lugar, se debe descartar infección, cálculo o tumor. Luego iniciamos por los agen-

tes más bajos en la escalera de dolor, con agentes no opioides, evitando cualquier analgésico o combinación de analgésicos, que sean nefrotóxicos y evitar los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Si no hay mejoría con esto, se usan antidepresivos tricíclicos, para el manejo del dolor crónico. Los agentes narcóticos se reservan para las crisis agudas, ya que su uso crónico produce dependencia física y psicológica. Cuando las medidas anteriores para el manejo del dolor crónico no han tenido éxito, se puede realizar bloqueo de nervio espláncico, aspiración del quiste o terapia esclerosante [6,21,26]. Existen otras terapias quirúrgicas para el manejo del dolor, que van desde descompresión quirúrgica, penetración laparoscópica, denervación renal, hasta nefrectomía.

Dentro de las medidas específicas para la nefroprotección, es importante recalcar las recomendaciones propias del paciente con enfermedad renal crónica en sus diferentes estadios, aconsejando una dieta con restricción de proteínas (a 0,6 g proteína/kg peso corporal/día) para retardar la progresión de la enfermedad renal, así como promover la ingesta hídrica mínima de 2000 cm³/día [27].

Asesoría genética

La mayoría de los individuos afectados con PKD autosómica dominante tiene, por lo menos, un familiar afectado. La incidencia de mutaciones *de novo* es

significativa y ocurre en cerca del 10% de las familias afectadas. Las recomendaciones para la evaluación de los familiares de un probando afectado, con una aparente mutación *de novo*, incluye un tamizaje adecuado por métodos imagenológicos, especialmente en PKD2 [28]. Es de anotar que la historia familiar puede parecer negativa, por falla en el diagnóstico, muerte temprana del individuo afectado antes del inicio de los síntomas o inicio tardío de la enfermedad en el familiar afectado. En el caso del hermano de un afectado, el riesgo varía así:

- Si alguno de los padres está afectado, el riesgo en cada uno de sus hijos es del 50%.
- Si ninguno de los padres tiene alteraciones en las imágenes renales, ni tampoco en el examen molecular, lo más probable es que se deba a una mutación *de novo*; por lo tanto, el riesgo que la enfermedad se repita en otros hijos es similar al de la población general [29].

Consideraciones en la asesoría del trasplante renal

Es importante realizar una valoración muy estricta a los familiares de un paciente con ADPKD, ya que estos pueden también tener la enfermedad y aún no manifestarla. En este caso, se contraindica la donación del riñón. La evaluación

para descartar la enfermedad TIENE QUE ser molecular e imaginológica. Usualmente los pacientes con PKD ingresan a lista para donantes cadavéricos [29].

Genotipificación de adultos asintomáticos

La evaluación de individuos mayores de 18 años de edad debe ser, en primera instancia, con imágenes renales. El test molecular se puede realizar, aunque este no predice edad de inicio, gravedad, tipo de síntomas ni tasa de progresión de la enfermedad. El diagnóstico molecular en estos casos SOLO se debe realizar si las imágenes son dudosas o cuando se requiere el diagnóstico definitivo en un adulto joven (<30 años) o cuando se requiere para posible donante para trasplante renal.

Un individuo joven, con historia familiar positiva, debe ser testeado para tomar decisiones (no solamente la necesidad de saber). Como es un examen en un individuo asintomático, debe ser precedido por una entrevista pretest, en la cual se evalúe la motivación para realizar el test, el conocimiento individual sobre la enfermedad y el posible impacto positivo o negativo que el resultado, tenga en su vida. Los individuos con un resultado positivo necesitarán un seguimiento multidisciplinario a largo plazo [30].

Asesoría en menores de 18 años asintomáticos

Se da en pacientes menores de 18 años de edad que estén en riesgo de padecer la enfermedad con inicio en la vida adulta por sus antecedentes familiares. Se debe realizar monitoreo clínico y con imágenes de manera estricta. Se considera inapropiado realizar la prueba molecular, ya que al no tener un tratamiento para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad, solo se causaría ansiedad, estigmatización y discriminación en el menor [29].

Diagnóstico prenatal

No se hace de manera rutinaria para el diagnóstico de ADPKD, ya que al tratarse de una patología de la vida adulta, no afecta el desarrollo intelectual ni otras características en la infancia. Aunque puede haber excepciones con una grave insuficiencia desde la niñez, cada caso se debe valorar en particular. Está disponible para las familias en las que se conozca la mutación causante de la enfermedad [29].

Terapias bajo investigación

Los estudios realizados tanto en el modelo animal como en humanos con ADPKD indican que los quistes son responsables por el declive en la tasa de filtración glomerular, que ocurre de manera tardía en el curso de la enfermedad [31]. Esto se debe a la disrupción

anatómica en la filtración glomerular y los mecanismos de concentración urinaria a escala masiva, asociados a la compresión y obstrucción de las neuronas adyacentes, por los quistes en la corteza, médula y papila. Los quistes evitan el drenaje de orina, que conduce a atrofia tubular y pérdida de la función del parénquima renal, por mecanismos similares a la obstrucción ureteral. Los quistes producen citocinas y factores de crecimiento que resultan en fibrosis y falla renal.

Por lo tanto, es una estrategia razonable el prevenir o disminuir la progresión de formación de quistes, para evitar los cambios secundarios y así prolongar la función renal en estos pacientes [31]. Se ha comprobado que la proteína *mammalian target of rapamycin* (mTOR) está activada de manera aberrante en el epitelio quístico de los pacientes con ADPKD [7].

Por tal motivo, se han realizado estudios clínicos en humanos, para comprobar si medicamentos inhibidores de la mTOR, como el sirolimus, presentan eficacia en detener la progresión de la enfermedad [19,32].

El sirolimus es un macrólido, que actualmente se usa como inmunosupresor en la prevención del rechazo de trasplante renal. Este medicamento fue descubierto inicialmente como un producto de la bacteria *Streptomyces hy-*

groscopicus. Su efecto inmunosupresor se basa en que inhibe la respuesta a la interleucina 2 (IL-2), bloqueando la activación de los linfocitos B y T. El sirolimus se une a una proteína citoplasmática llamada FKBP12 y forma el complejo sirolimus/FKBP12, que inhibe la vía del mTOR. Este complejo mTOR también es llamado FRAP o RAFT. Entonces, el mTOR es una proteína serina/treonina cinasa que regula el crecimiento, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celular, además de la síntesis proteica y la transcripción [11,33].

El sirolimus ha mostrado beneficios significativos en el modelo murino para PKD y ha reducido la progresión de la enfermedad [19]. Un estudio aleatorizado, controlado, con 18 meses de ingesta de sirolimus en adultos con ADPKD y enfermedad renal crónica temprana no encontró evidencia de que el sirolimus a dosis de 2 mg/día enlenteciera el crecimiento renal poliquístico, comparado con el grupo control [19].

En cuanto a otros inhibidores de la vía mTOR, tenemos el everolimus, pues en un ensayo aleatorizado, doble ciego, 433 pacientes con ADPKD, recibieron durante 2 años everolimus a dosis de 2,5 mg dos veces al día vs. placebo en el grupo control. Los resultados de este estudio muestran que el everolimus disminuyó el incremento en el volumen renal total de los pacientes con ADPKD, durante el primer año; pero no disminu-

yó la progresión del daño renal. Adicionalmente, el uso de everolimus estuvo asociado a una elevada tasa de efectos adversos, similar a las encontradas en trasplante renal [34].

Existen reportes de familias con ADPKD, que no presentan mutaciones en PKD1 ni en PKD2, por lo que se presume la existencia de otro gen relacionado (PKD3), aunque todavía no ha sido probado [35].

Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva

El enfermedad poliquística autosómica recesiva (ARPKD) es una forma frecuentemente grave de PKD que afecta los riñones y las vías biliares. Se ha estimado una incidencia de 1:20.000 nacidos vivos [36]. Todas las formas típicas de ARPKD resultan de mutaciones en el gen, PKHD1. Este gen está localizado en el cromosoma 6p21.1-p12 [37,38].

Diagnóstico

El diagnóstico puede ser realizado en el periodo intrauterino, neonatal o en los primeros meses de vida, por medio de una ecografía renal que evidencie un aumento difuso del volumen renal bilateral. El oligohidramnios es un hallazgo común, y debido al bajo gasto urinario fetal, puede desarrollar la secuencia de Potter (hipoplasia pulmonar, fascies típicas y anomalías en extremidades) [39].

Además del riñón, también se encuentra compromiso hepático con hepatomegalia, incremento de la ecogenicidad y dilatación de los ductos biliares intrahepáticos. Aunque la fibrosis hepática está histológicamente presente desde el nacimiento, los hallazgos clínicos, radiológicos o paraclínicos pueden estar ausentes en el momento del diagnóstico [2].

Como presentación inicial, el 45% de los pacientes debutan con anomalías hepáticas. Debido a la hipoplasia pulmonar, como resultado de la presencia de oligohidramnios, hasta un 30% de los neonatos afectados fallece a causa de insuficiencia respiratoria [39]. Aunque la incidencia estimada de esta patología es de 1/10.000-1/40.000, la verdadera incidencia puede estar subestimada, por fallo en el diagnóstico [41] (tabla 3).

La patología revela un compromiso renal simétrico y bilateral. Histológicamente, los riñones muestran un patrón de dilataciones fusiformes (microquistes menores a 4 mm de diámetro) radiados desde la médula hacia la corteza [42]. Estudios de microdissección y localización tubular han demostrado que la enfermedad está confinada a los túbulos colectores en todos los niños afectados; una fase quística transitoria ocurre en los túbulos proximales fetales [43].

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD)

Hallazgos ecográficos típicos en la imagen renal	Uno o más de los siguientes
<p>Infancia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riñones con aumento de tamaño, ecogénicos con pobre diferenciación corticomedular • Rosetas focales: apariencia macroscópica de los túbulos quísticos, orientados radialmente <p>Niñez y juventud</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riñones grandes y ecogénicos • Macroquistes típicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos o de laboratorio de fibrosis hepática (hipertensión portal, hepatomegalia, várices esofágicas) • Anomalía en el desarrollo ductal hepático, demostrado por patología • Ausencia de quistes renales en los dos padres, demostrado por ecografía renal • Consanguinidad parental • Un hermano afectado

Fuente: modificados de Zerres y colaboradores [36].

Se ha demostrado que la mayoría de las mutaciones son únicas dentro de la familia (mutaciones privadas) y esto dificulta la correlación genotipo-fenotipo y complica la elaboración de un test molecular diagnóstico [443]. Por otro lado, la correlación genotipo-fenotipo en estos casos se basa en el tipo de mutación: casi todos los pacientes con mutaciones bialélicas truncadas o de marco de lectura abierto tienen un fenotipo más grave de la enfermedad; mientras que todos los pacientes con fenotipo leve a moderado presentan mutaciones de sentido erróneo (*missense*) [45].

Tratamiento

Los casos menos graves presentan riñones palpables bilaterales, hipertensión arterial, hipostenuria, acidosis metabólica y falla renal progresiva. En cuanto al deterioro hepático, este puede resul-

tar asintomático o progresar a hipertensión portal [39].

El manejo inicial del paciente se enfoca en la estabilización de la función respiratoria, mediante ventilación mecánica si lo requiere, por lo que es indispensable determinar el grado de afectación pulmonar y la evaluación de la función respiratoria, pulsoximetría, radiografía de tórax y exámenes paraclínicos pertinentes según el caso. Adicionalmente, se debe realizar ecografía renal, medición de la presión arterial, transaminasas, bilirrubinas séricas, albumina sérica, tiempos de coagulación y hemograma. Si se presenta oliguria o anuria, se debe iniciar diálisis peritoneal en los primeros días de vida. Si los riñones presentan un tamaño aumentado, algunos autores recomiendan nefrectomía unilateral o bilateral según el compromiso del paciente y la afectación de los órganos adyacentes involucrados [46].

El manejo de la hipertensión arterial asociada se realiza con inhibidores de la IECA o ARA II. Las infecciones urinarias recurrentes son una complicación frecuente en este tipo de pacientes, por lo que se debe vigilar estrechamente su aparición, así como la presencia de nefrolitiasis asociada. Se debe evitar la administración de medicamentos simpaticomiméticos, agentes nefrotóxicos, AINE, aminoglucósidos, cafeína, teofilina y bloqueadores de canales de calcio. En cuanto a la supervivencia de los pacientes, la tasa anual es del 71-75% a los 10 años y del 66% a los 15 años [47].

Asesoría genética

Como ya se ha mencionado, esta patología se transmite por un mecanismo de herencia autosómico recesivo. En principio, los padres de un menor afectado son portadores obligados; tienen un riesgo del 25% en cada embarazo de transmitir los alelos afectados y que nazca un afectado nuevamente.

Padres de un niño afectado

Los padres de un niño afectado son heterocigotos obligados (cada uno de ellos porta un alelo mutante). La probabilidad de tener otro hijo afectado es del 25% en cada embarazo; la probabilidad de tener un hijo portador de un alelo mutado es del 50% y la probabilidad que no porte ningún alelo mutado es del 25%.

Los heterocigotos son asintomáticos, aunque es importante realizar ecografía renal en padres de niños con sospecha de ARPKD, para excluir la posibilidad de ADPKD. No existen datos sistemáticos disponibles de la sensibilidad y especificidad de la ecografía prenatal en el diagnóstico de ARPKD. Desde el punto de vista radiológico, los riñones quísticos y brillantes, cuando se detectan incidentalmente en una ecografía prenatal de rutina, son un dilema diagnóstico, ya que pueden ser producidos por diversas etiologías, con numerosas implicaciones para el pronóstico fetal y futuros embarazos [48].

Si no existe historia familiar de ARPKD, pero en la ecografía prenatal se evidencian riñones quísticos y aumentados de tamaño, se recomienda realizar ecografía fetal de detalle y cariotipo para evaluar la presencia de anomalías cromosómicas u otras anomalías congénitas en el feto [49].

La prueba molecular se puede realizar con el análisis de ADN de células fetales, por amniocentesis (entre la semana 15 y 18 de gestación) o a la semana 12 de gestación, por biopsia de vellosidad coriónica [36]. El diagnóstico genético preimplantacional está disponible para familias en las que se ha identificado la mutación causal de la enfermedad [49].

Hijos de un afectado con ARPKD

Los hijos de un individuo afectado con ARPKD son todos heterocigotos obligados (portadores) de una mutación causante de la enfermedad. La frecuencia de portadores en la población general es de 1:70; por lo tanto, el riesgo que uno de sus hijos presente la enfermedad, depende de si su pareja es portador(a) de la mutación. Teniendo en cuenta la frecuencia de portadores en la población general, el riesgo sería del 0,7% [50].

Detección de portadores

Se realiza una vez se detecte la mutación en el probando. Si aún no se conoce la mutación en la familia, se realiza un análisis de ligamiento. Se debe hacer hincapié en que el momento ideal para determinar el riesgo genético, determinación del estatus de portador y la realización del test prenatal debe ser antes del embarazo [28], en cuanto al pronóstico de los pacientes [51].

Referencias

1. Adeola T, Adeleye O, Potts JL et al. Thoracic aortic dissection in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Natl Med Assoc.* 2001;93:282-7.
2. Dalgaard O. Bilateral polycystic disease of the kidneys: A follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand Suppl.* 1957;328:1-255.
3. Stengel B, Billon S, van Dijk PC. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1824-33.
4. Wilson P. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2004;350:151-64.
5. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5:2037-47.
6. Schrier RW. Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton).* 2006;11:124-30.
7. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:5466-71.
8. US Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2010 [citado 2011 feb 12].
9. Rodríguez R. Retardo en la progresión del daño renal en pacientes con insuficiencia renal crónica estado 4: impacto de un programa de prevención en prediálisis. *Asocolnef.* 2007;1:10-21.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter. Suppl.* 2013;3:1-150.

11. Park EY WY. Polycystic kidney disease and therapeutic approaches. *BMB Reports*. 2011 Jun;44:359-68.
12. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2122-30.
13. Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:197-206.
14. Harris PC, Rossetti S. Determinants of renal disease variability in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:131-9.
15. Handa SP. Cardiovascular manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in young adults. *Clin Invest Med*. 2006;29:339-46.
16. Seeman DJ. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit*. 2000;8:107-10.
17. Grantham JJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1477-85.
18. Hateboer N, Dijk MAV, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet*. 1999;353:103-7.
19. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363:820-9.
20. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369:1287-301.
21. Torres VE. Treatment strategies and clinical trial design in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:190-204.
22. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet*. 1994;343:824-7.
23. Nicolau C, Torra R, Badenas C, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology*. 1999;213:273-6.
24. Ecker T SR. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:194-200.
25. Sarnak M. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 2005;142:342-51.
26. Alam A, Perrone RD. Management of ESRD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:164-72.
27. International Advisory Board Meeting 2006: Abstracts. Nutritional therapy in patients with chronic kidney disease: protein-restricted diets supplemented with keto/amino acids. *Am J Nephrol*. 2006;26(Suppl. 1):5-27.
28. Ong AC, Devuyst O. Towards the integration of genetic knowledge into clinical practice. *Nephron Clin Pract*. 2011;118:c3-8.
29. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. *Genereviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993.
30. Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118:c19-30.
31. Grantham J, Mulamalla S, Swenson-Fields K. Why kidneys fail in autosomal

- dominant polycystic kidney disease [internet]. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:556-66. DOI:10.1038/nrneph.2011.109.
32. Beevers C. Curcumin inhibits the mammalian target of rapamycin-mediated signaling pathways in cancer cells. *Int J cancer.* 2006;119:757-64.
 33. Nissim Hay NS. Upstream and downstream of mTOR. *Genes & Dev.* 2004;18:1926-45.
 34. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:830-40.
 35. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al. CRISP Consortium. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2143-60.
 36. Zerres K, Mucher G, Becker J, 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.
 37. Zerres K, Mucher G, Bachner L, et al. Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nat Genet.* 1994;7:429-32.
 38. Guay-Woodford LM, Muecher G, Hopkins SD et al. The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1995;56:1101-7.
 39. Favoretto N, Lanzarini V, Onuchic L, et al. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *J Bras Nefrol.* 2010;32(3):261-4.
 40. Guay-Woodford L, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: The clinical experience in North America. *Pediatrics.* 2003;111:1072-80.
 41. Avni FE, Hall M. Renal cystic diseases in children: New concepts. *Pediatr Radiol.* 2010;40:939-46.
 42. Dell K, Sweeney W, Avner E. Polycystic kidney disease. In: Avner ED, Harmon W, Niadet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric nephrology.* 6th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 849-88.
 43. Nakanishi K, Sweeney WE, Zerres K, Guay-Woodford LM, Avner ED. Proximal tubular cysts in fetal human autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:760-3.
 44. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int.* 2005;67:829-48.
 45. Sharp AM, Messiaen LM, Page G et al. Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. *J Med Genet.* 2005;42:336-49.
 46. Drenth JP, Chrispijn M, Bergmann C. Congenital fibrocystic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:573-84.
 47. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery, Lukose L. Correlation of Kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;5(6):972-84.
 48. Winyard P, Chitty L. Dysplastic and polycystic kidneys: diagnosis, associations and management. *Prenat Diagn.* 2001;21:924-35.

49. Lau E, Janson M, Roesler M, et al. Birth of a healthy infant following preimplantation PKHD1 haplotyping for autosomal recessive polycystic kidney disease using multiple displacement amplification. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27:397-407.
50. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Steinkamm C, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Mol Med.* 1998b;76:303-9.
51. Christian R, Halvorson C, Bremmer M, Jacobs S. Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2010;3:69-83.

Correspondencia

Ignacio Zarante

izarante@javeriana.edu.co