



COMENTARIO EDITORIAL

Los nefrólogos y la poliquistosis renal

X. M. Lens

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Los nefrólogos acometimos de forma generalizada la diálisis hace tres décadas y el trasplante renal dos décadas atrás, ¿cuál será la siguiente aportación de nuestra especialidad? Hace ya una década, algunos nefrólogos pensamos que la medicina génica-molecular podría ser el siguiente hito.

La enfermedad monogénica más frecuente, la poliquistosis renal del adulto o con mayor precisión la poliquistosis renal autosómica dominante, con una incidencia de un caso por cada 800 nacidos vivos, es una genuina patología nefrológica. Hasta la generalización de la ecografía la enfermedad era de difícil diagnóstico. Los enfermos eran seguidos en la consulta externa de nefrología o urología, recibían tratamiento para su hipertensión arterial y uniformemente se consideraba su evolución hacia la diálisis y el trasplante renal.

¿En qué han cambiado las pautas? Los avances en genética y biología moleculares permitieron en 1985 la identificación de una región del genoma humano a la que está ligada la enfermedad en un número elevado de familias. En 1991 ya era posible efectuar ese diagnóstico molecular mediante la PCR.

En 1992 se puso en marcha en el Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, un programa de enfermedades renales hereditarias con una agenda especial de consulta externa en la que a partir del caso índice (el primer caso conocido de una familia, habitualmente un paciente de edad superior a 60 años en programa de diálisis o ya trasplantado), mediante la historia clínica se dibujaba un árbol genealógico, se solicitaba una ecografía y se realizaba una extracción de sangre para obtener el ADN de todos los miembros de la familia.

Desde el punto de vista de medicina preventiva, este programa ha permitido estudiar los miembros de 200 familias e identificar a 500 individuos afectados. Las personas que presentaban la enfermedad se

estratificaron en uno de los 3 grados de severidad clínica. El 20% ya tenían insuficiencia renal. Otro 20% presentaban hipertensión arterial en el momento de la identificación. El 60% restante todavía tenía una tensión arterial y función renal normales. Desde el punto de vista de intervención clínica, se detectó un número significativo de pacientes que a pesar de pertenecer a un grupo de alto riesgo (un 50% de posibilidades de presentar la enfermedad) no estaban diagnosticados ni estaban siendo tratados con medicación antihipertensiva.

En 1994 se identificó el gen responsable del 75% de los casos de la enfermedad, gen PKD1. Está localizado en el brazo corto del cromosoma 16, codifica en 46 exones la poliquistina 1, una proteína integral de membrana que contiene una estructura nueva, los 16 dominios PKD y los primeros indicios apuntan a una función relacionada con las interacciones célula-célula o célula-matriz extracelular.

En 1996 se caracterizó el gen responsable del 25% de los casos de la enfermedad, el gen PKD2. Está localizado en el cromosoma 4, contiene 15 exones y codifica la poliquistina 2, una de cuyas funciones es la de actuar como un canal del calcio. Es posible la existencia de un tercer gen. Este porcentaje PKD1/PKD2 encontrado en la población española difiere del existente en otros países, 85 y 15%, respectivamente.

A día de hoy y mediante análisis de ligamiento conocemos cual es el gen responsable de la enfermedad en la mitad de nuestras familias (limitación por razones técnicas: número de miembros disponibles, informatividad de los microsatélites). Sabemos que en 69 familias con 210 enfermos, la enfermedad es producida por el gen PKD1. En otras 19 familias, la enfermedad es causada por el gen PKD2.

Asimismo en un grupo de 25 familias se ha llegado a conocer con precisión la mutación responsable, es decir el cambio que se ha producido a nivel de los nucleótidos del ADN. Hemos aprendido que la enfermedad alcanza la insuficiencia renal terminal en un número inferior al 50%.

La precisión en el diagnóstico genético de que en una familia el gen responsable es PKD1 implica un

Correspondencia: Dr. D. Xose Manuel Lens Neo
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Santiago de Compostela (A Coruña)

peor pronóstico, con la probabilidad de desarrollar hipertensión arterial 15 años antes y de precisar diálisis 20 años antes, en comparación con PKD2. Se estima que una intervención precoz por parte de los nefrólogos (diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la hipertensión arterial, infecciones y litiasis) puede retrasar la aparición de insuficiencia renal en un tiempo superior a 10 años.

Todavía no se dispone de un tratamiento etiológico que frene la aparición de nuevos quistes o el aumento de los ya existentes en la poliquistosis renal. Es recomendable disponer en nuestro país, de varias cohortes de pacientes bien caracterizadas clínicamente, con historia natural conocida desde el punto de vista de imagen y de función renal, para que llegado el momento en el que los avances científicos reúnan la suficiente evidencia, se pueden ensayar nuevos fármacos, sean «génicos» o no.

El número de mutaciones conocido en ambos genes es todavía reducido. La metodología para su

estudio es muy compleja en el caso de PKD1 (el gen tiene varias copias). Todavía está por definir la correlación fenotipo-genotipo. Hay una gran cantidad de cambios en la estructura proteica de PKD1 que son polimorfismos, variantes de la normalidad.

Fruto del trabajo asistencial y de investigación clínica y molecular realizado, con la poliquistosis y otras enfermedades renales hereditarias, se dispone de un registro de 1.747 personas y los correspondientes ADNs, que se pone a disposición de la comunidad científica para aquellos investigadores interesados en su estudio.

Se presenta en este editorial una propuesta de un área a desarrollar en nefrología: generación de conocimiento y aplicaciones diagnósticas y terapéuticas a los pacientes con enfermedades renales hereditarias, y se presentan los resultados de una experiencia piloto que estamos aplicando en nuestro hospital desde hace una década.