



Enfermedades renales hereditarias. Papel de la asistencia primaria

R. Torra y J. Ballarín

Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona.

Desde la década de los 80, la investigación en el campo de la genética ha permitido un gran avance en el conocimiento de las bases moleculares de muchas nefropatías hereditarias. En 1985, la localización del gen de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) en el brazo corto del cromosoma 16 anunció una nueva era en la Nefrología. Desde entonces, la localización e identificación de genes responsables de enfermedades renales hereditarias han ofrecido nuevas herramientas para su clasificación y han permitido situar la genética molecular como herramienta clave en el estudio y diagnóstico de las nefropatías hereditarias. Muchos de estos avances se han logrado gracias al Proyecto Genoma Humano, un esfuerzo científico internacional que ha culminado con un mapa genético de alta resolución.

Estos avances solo permiten, de momento, realizar diagnósticos moleculares, pero en el futuro deberán permitir descubrir estrategias terapéuticas para estas enfermedades.

Actualmente el catálogo de genes y enfermedades genéticas humanas *OMIM*, *Online Mendelian Inheritance in Man* (www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim), incluye más de 50 enfermedades renales hereditarias de las que se ha identificado el defecto genético. Estas enfermedades son causadas por alteraciones producidas en genes (mutaciones genéticas) o en cromosomas (mutaciones cromosómicas). Pueden considerarse defectos congénitos, por estar generalmente presentes en el momento del nacimiento, aun cuando las manifestaciones clínicas puedan aparecer mucho más tarde.

Las enfermedades renales hereditarias más conocidas son las monogénicas, es decir las causadas por un solo gen, pero las más frecuentes son las complejas, como las nefropatías asociadas a la hipertensión, a la diabetes o a las enfermedades autoinmu-

nes. En estas enfermedades consideradas multifactoriales o complejas, se heredan varios alelos de genes diferentes que proporcionan un riesgo genético o predisposición individual a su desarrollo, que sólo se manifiesta en ciertas condiciones ambientales.

La consulta externa de Nefrología es el ámbito ideal de diagnóstico y de seguimiento de las enfermedades renales hereditarias. Es el contexto perfecto para realizar una correcta anamnesis que incluirá la historia familiar y en ausencia de estrés, por no tratarse de una enfermedad aguda, el interrogatorio resulta más fructífero. No solo es importante preguntar al paciente por otros miembros de la familia con nefropatía, sino también sobre la presencia de otras anomalías asociadas como alteraciones auditivas, oculares, hepáticas, etc. pues en ocasiones la penetrancia de la enfermedad no es completa y hay que descifrar entre líneas la presencia de enfermedad. El hacer un buen árbol familiar, en un caso de nefropatía hereditaria, nos será de una gran utilidad, incluso para establecer el diagnóstico. El patrón de herencia nos orientará hacia una enfermedad u otra.

En las enfermedades con herencia autosómica dominante, como la poliquistosis renal del adulto o la hematuria familiar benigna, la presencia de una sola copia del gen mutado es suficiente para que la enfermedad se manifieste. Las principales características de este patrón de herencia son la transmisión vertical, en la que cada paciente tiene el padre o la madre también afectado por la enfermedad, el mismo riesgo para ambos sexos de padecer o transmitir la enfermedad y una probabilidad del 50% de que los descendientes estén afectados.

En las enfermedades de herencia autosómica recesiva, como la cistinuria, la cistinosis o la nefronoptosis, únicamente los individuos homocigotos padecen la enfermedad y los padres de los enfermos son portadores, generalmente asintomáticos, por lo que se habla de transmisión horizontal. Afectan a ambos sexos por igual y la probabilidad de tener un hijo enfermo es del 25%. En las familias con enfermedades autosómicas recesivas es frecuente la existencia de consanguinidad.

Las enfermedades de herencia ligada al cromosoma X (LX) históricamente también han sido consi-

Correspondencia: Dra. Roser Torra
Enfermedades Renales Hereditarias
Servicio de Nefrología
Fundació Puigvert
Cartagena, 340-350
08025 Barcelona
E-mail: rtorra@fundacio-puigvert.es

deradas dominantes (LXD) o recesivas (LXR) pero recientemente, Dobyns y cols. han propuesto el abandono de los términos LXD y LXR puesto que no reflejan la extraordinaria variabilidad de la expresión de las enfermedades con herencia ligada al cromosoma X, ni tienen en cuenta los múltiples mecanismos que permiten que la enfermedad se manifieste en las mujeres, tales como la inactivación sesgada del cromosoma X y el mosaicismo somático. Por todo ello, estos autores consideran más adecuada describir estas enfermedades como ligadas al cromosoma X, obviando los términos dominante y recesivo. Algunos ejemplos de enfermedades renales con este patrón de herencia son el síndrome de Alport y la enfermedad de Fabry.

Para poder diagnosticar estas enfermedades es esencial, aunque parezca obvio, tener un mínimo conocimiento de las mismas. Así, ante la sospecha de un proceso hereditario podemos, en algunos casos ponerle un nombre a la enfermedad.

Brevemente repasaremos los signos o síntomas que nos deben orientar hacia el diagnóstico de estas enfermedades:

- POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE: dolor lumbar, masa abdominal, hematuria, hipertensión, nefromegalia quística en presencia de insuficiencia renal, quistes hepáticos, aneurismas intracraneales.

- SÍNDROME DE ALPORT: hematuria, proteinuria, hipoacusia, lenticono anterior.

- NEFROPATÍA DEL COLÁGENO IV (conocida también como hematuria familiar benigna, síndrome de Alport autosómico dominante, portadores del síndrome de Alport recesivo): microhematuria aislada (puede aparecer proteinuria e insuficiencia renal en edades avanzadas).

- POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA: secuencia de Potter al nacimiento (exitus frecuentemente), masas renales en niños, riñón quístico en adulto joven con insuficiencia renal y tamaño renal normal o disminuido, hipertensión portal.

- NEFRONOPTISIS: retraso de crecimiento, sed, nicturia en la edad infantil o juvenil.

- CISTINOSIS: poliuria, retraso de crecimiento, anorexia, raquitismo, fotofobia...

- CISTINURIA: Litiasis.

- ENFERMEDAD DE FABRY: proteinuria, insuficiencia renal, angioqueratomas, crisis de dolor, cuadros febriles inexplicables, córnea verticilata, hipertrofia cardíaca, accidentes vasculares cerebrales.

- ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU: quistes renales y pancreáticos, tumores renales, medulloblastomas, angiomas retinianos.

- ESCLEROSIS TUBEROSA: quistes renales, angiomiolipomas, hamartomas de retina y cerebrales, manchas hipomelánicas, convulsiones.

- SÍNDROME DE BARDET BIEDL: anomalías estructurales renales, hipertensión, IRC, polidactilia, distrofia retiniana, obesidad, hipogonadismo, braquidactilia, sindactilia.

- ENFERMEDAD MEDULAR QUÍSTICA: quistes en la unión córticomédular (no siempre presentes), poliuria, polidipsia, insuficiencia renal en la tercera-quinta década de la vida.

- HIPEROXALURIA PRIMARIA: litiasis de repetición, IRC.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Actualmente esta disponible el diagnóstico molecular para varias de estas enfermedades. Pero debemos saber en que consiste y cuándo tiene sentido solicitarlo. Se trata de estudios algo complejos y costosos que deben ser realizados con un objetivo concreto en cada caso.

Para las enfermedades genéticas con un patrón de herencia mendeliano el diagnóstico molecular se puede realizar de dos formas: 1) análisis indirecto, que generalmente implica un estudio de ligamiento, y 2) análisis directo, que requiere la identificación de la mutación responsable de la enfermedad.

Para aplicar el diagnóstico indirecto deben tenerse en cuenta los siguientes puntos: 1) el gen responsable de la enfermedad debe estar localizado; 2) se requieren marcadores polimórficos informativos, intragénicos o adyacentes a dicho gen; 3) son necesarias muestras de varios familiares (tanto sanos como afectados) y no puede realizarse si sólo se dispone del caso índice; 4) es imprescindible un diagnóstico clínico preciso de los familiares del caso índice; 5) la recombinación genética entre el marcador y el gen puede disminuir la probabilidad del resultado, y 6) en caso de existir heterogeneidad genética debe analizarse el ligamiento a todos los posibles *loci*.

El análisis directo tiene por objetivo identificar la mutación responsable de la enfermedad. Se puede aplicar tanto a los casos familiares como a los casos esporádicos (*de novo*) de la enfermedad, lo que representa una ventaja respecto al análisis indirecto que sólo es útil para los casos familiares. El requisito indispensable para este estudio es que el gen haya sido identificado y sea de unas características adecuadas para su análisis. Por ejemplo el análisis de ligamiento sigue siendo la mejor estrategia molecular en la PQRAD ya que la complejidad del gen impide el diagnóstico directo.

El estudio molecular en las enfermedades renales hereditarias puede ser aplicado en la confirmación diagnóstica de casos dudosos de la enfermedad, en el diagnóstico presintomático, en el estudio de portadores y en el diagnóstico prenatal.

Para el diagnóstico molecular de una enfermedad renal hereditaria, un nefrólogo con formación en genética informa a la familia y valora la indicación de este estudio. En caso de que la familia solicite dicho diagnóstico y éste esté indicado, se obtiene el consentimiento informado por parte de cada miembro de la familia. A continuación se extrae DNA/RNA de una muestra de sangre de cada uno de los familiares necesarios y se procede a la realización del estudio molecular directo o indirecto por parte de un biólogo molecular. Los resultados son valorados conjuntamente por el nefrólogo y el biólogo emitiendo un informe personalizado para cada miembro de la familia a diagnosticar.

EL PAPEL DEL MÉDICO DE ASISTENCIA PRIMARIA

El papel del médico de Atención Primaria es clave para el diagnóstico de pacientes en fases precoces. La mayoría de estas enfermedades cuando llegan al nefrólogo se encuentran ya en fases avanzadas, y en caso de haber tratamiento específico es demasiado tarde. Un ejemplo de este tipo es la enfermedad de Fabry. Los síntomas iniciales de la enfermedad son inespecíficos y frecuentemente difíciles de detectar por parte del médico, pero si esperamos a diagnosticar al paciente a que éste tenga proteinuria o insuficiencia renal la eficacia del tratamiento de reemplazamiento enzimático será menor.

Por otra parte el médico de Atención Primaria goza del conocimiento y confianza de toda la fa-

milia con lo cual le resulta más fácil el despistaje de la enfermedad en el resto de miembros de la familia, o al menos el convencerlos para acudir a un Servicio de Nefrología en caso que el diagnóstico lo requiera.

Estas enfermedades de tipo hereditario generan en las familias unos grandes sentimientos de culpa e incluso son tema de conversación prohibido entre distintos miembros de una misma familia. El médico deberá prestar una especial atención a este hecho, desdramatizando el componente hereditario de la enfermedad y siendo especialmente cauto en cuanto al desvelamiento de la afectación de otros familiares.

La gran mayoría de estas enfermedades requieren el seguimiento por parte de un nefrólogo. Existe alguna excepción como la enfermedad del colágeno IV (también conocida como hematuria familiar benigna). En este caso, tras confirmar que se trata de esta entidad (dismorfia de los hematíes, ausencia de otra causa de hematuria) se debe hacer un seguimiento anual con el fin de detectar de forma precoz la poco frecuente aparición de proteinuria e IRC.

Finalmente, es esencial el informar al médico de Asistencia Primaria del diagnóstico del paciente y lo que esto implica. No debemos olvidar que se trata de enfermedades raras y que lo más normal es que sean unas grandes desconocidas para la mayoría de facultativos.

BIBLIOGRAFÍA

Revisiones sobre el tema:

www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim

Nefrología. 2003, Vol. XXIII. Suplemento 1.

Rizk D and Chapman AB: Cystic and inherited kidney diseases.

Am J Kidney Dis 42: 1305-1317, 2003.