

# Diagnóstico molecular de la poliquistosis renal autosómica dominante

R. Torra Balcells<sup>1</sup>, E. Ars Criach<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Enfermedades Renales Hereditarias. Fundació Puigvert. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. REDinREN. Instituto de Investigación Carlos III. Barcelona

<sup>2</sup> Laboratorio Biología Molecular. Fundació Puigvert. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. REDinREN. Instituto de Investigación Carlos III. Barcelona

Nefrologia 2011;31(1):35-43

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10727

## RESUMEN

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia estimada es de uno cada 800 personas. Los pacientes con PQRAD constituyen un 8% aproximadamente de la población en diálisis o trasplante renal. El diagnóstico de la enfermedad es radiológico y/o genético. La posibilidad de realizar un diagnóstico genético directo de la PQRAD es actualmente una realidad en nuestro país, aunque por las características del gen *PKD1* no es un análisis sencillo ni económico. Debe estudiarse cada caso de forma individualizada con el fin de determinar la idoneidad de realizar un estudio genético y determinar qué tipo de estudio es el adecuado. El diagnóstico genético es de especial interés para los donantes vivos, para casos neonatales y para casos esporádicos. El diagnóstico genético permite ofrecer diagnóstico prenatal o preimplantacional en familias con casos severos de la enfermedad y también permitirá tratar la enfermedad, cuando exista un tratamiento específico, en aquellos casos dudosos que sin confirmación genética no serían candidatos a tratamiento.

**Palabras clave:** PQRAD. Poliquistosis renal autosómica dominante. Diagnóstico genético. *PKD1*. *PKD2*. Mutaciones.

## INTRODUCCIÓN

### Clínica y epidemiología

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Su prevalencia

### *Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease*

#### ABSTRACT

*Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the commonest renal inherited disorder. Its estimated prevalence is 1 in 800 individuals. ADPKD patients constitute 8% of the population on dialysis or renal transplantation. The diagnosis of the disease can be made using radiological or genetic procedures. In Spain, we are now able to perform a direct genetic diagnosis of the disease, however it is neither an easy test nor cheap. This is why every case should be considered by means of an individualized approach to determine the appropriateness of genetic testing and to determine which genetic test is more adequate. Genetic testing in ADPKD is especially interesting for living donors, neonatal and sporadic cases. Genetic testing offers the chance to perform prenatal or preimplantation testing of embryos in families with severe disease. Also, the guarantee of a doubtless diagnosis will permit to treat sporadic cases, when treatment becomes available.*

**Key words:** ADPKD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. Genetic diagnosis. *PKD1*. *PKD2*. Mutations.

estimada es de uno cada 800 personas. Los pacientes con PQRAD constituyen un 8% aproximadamente de la población en diálisis o trasplante renal. Se caracteriza por la progresiva aparición de quistes renales que suele conducir a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), generalmente en la edad adulta. La mayoría de pacientes suelen tener quistes hepáticos pero sólo una minoría desarrolla una enfermedad poliquística hepática masiva. También es poco frecuente la presencia de aneurismas cerebrales en estos pacientes (10%

**Correspondencia:** Roser Torra Balcells y E. Ars Criach  
Fundació Puigvert. Departament de Medicina.  
Universitat Autònoma de Barcelona. REDinREN.  
Instituto de Investigación Carlos III. Cartagena, 340-450. 08025 Barcelona.  
rtorra@fundacio-puigvert.es  
ears@fundacio-puigvert.es

aproximadamente). Se ha descrito una agrupación familiar de aneurismas cerebrales<sup>1,2</sup>, por lo que actualmente se recomienda realizar un angiografía craneal cuando algún miembro afectado de la familia ha presentado aneurismas cerebrales o un episodio compatible con ruptura de los mismos. Existe una notable variabilidad clínica tanto interfamiliar como intrafamiliar, siendo mucho mayor la primera de ellas<sup>3</sup>. El espectro fenotípico de la enfermedad oscila entre casos severos intraútero y pacientes ancianos con función renal normal.

### Bases genéticas

Es bien conocido que la PQRAD es una enfermedad de causa genética. Presenta heterogeneidad genética, es decir, hay más de un gen causante de la enfermedad. Los genes responsables son: *PKD1* (localizado en el cromosoma 16: 16p13.3)<sup>4</sup> y *PKD2* (localizado en el cromosoma 4: 4p21)<sup>5</sup>. Mutaciones en el gen *PKD1* dan lugar al 85% de los casos de PQRAD, mientras que mutaciones en el gen *PKD2* dan lugar al 15% restante<sup>6</sup>. La severidad de la enfermedad es superior en los casos causados por mutaciones en *PKD1*; la edad media de inicio de diálisis es de 54,3 años para las personas con *PKD1* y de 74 para las personas con *PKD2*<sup>7</sup>. Para una misma edad, el tamaño renal es significativamente superior si el gen causante es *PKD1* que si es *PKD2*, lo cual, según los resultados del estudio CRISP, justifica plenamente la distinta evolución de la enfermedad<sup>8</sup>. De todas maneras existe una notable variabilidad respecto a la edad de inicio de diálisis para cada uno de los genes<sup>9</sup>.

### Gen *PKD1*

El gen *PKD1* está constituido por 46 exones y abarca una región genómica de 54 kb. Se transcribe en un ARNm de aproximadamente 14 kb con una secuencia codificante de 12.909 pb (figura 1A)<sup>10,11</sup>. El análisis de este gen resulta muy complejo puesto que la región contenida entre los exones 1 y 33 ha sufrido una duplicación intracromosómica a lo largo de la evolución humana de manera que contiene 6 pseudogenes (*PKDIP1-P6*), localizados entre 13 y 16 Mb proximalmente al gen *PKD1*. Estos pseudogenes se expresan pero tienen codones de parada de la traducción, por lo que se prevé que darán lugar a proteínas de tamaño reducido no funcionales. Comparando las secuencias de estos pseudogenes con *PKD1* podemos ver que los pseudogenes contienen mutaciones pero que presentan una identidad de secuencia del 98-99% en las regiones homólogas a *PKD1*. Las mínimas diferencias entre las secuencias de estos pseudogenes y *PKD1* han resultado claves para el diseño de estrategias que permiten la amplificación selectiva de *PKD1* evitando la amplificación de estos pseudogenes<sup>12-14</sup>.

El gen *PKD1* codifica para una proteína integral de membrana denominada poliquistina 1.

### Gen *PKD2*

El gen *PKD2* contiene 15 exones y abarca una región genómica de 68 kb con una secuencia codificante de 2.904 pb<sup>5,15</sup>. Este gen codifica para la proteína poliquistina 2 que es un canal de calcio de la familia de los TRP (*transient receptor potential*) por lo que también se denomina *TRPP2* (figura 1B).

Ambas poliquistinas se localizan, entre otros emplazamientos, en los cilios primarios. Por ello, al igual que todas las enfermedades quísticas renales, se considera que la PQRAD es una ciliopatía. Parece que las poliquistinas tienen una función relacionada con la detección de flujo<sup>16</sup>, presión<sup>17</sup>, modulación de la duplicación del centrosoma y/o regulación del ciclo celular<sup>18,19</sup>. También se han implicado en la preservación de la polaridad planar<sup>20</sup>. Todos estos mecanismos pueden estar implicados en la quistogénesis, pero el mecanismo clave y preciso aún no queda claro.

### DIAGNÓSTICO DE LA POLIQUISTORISIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

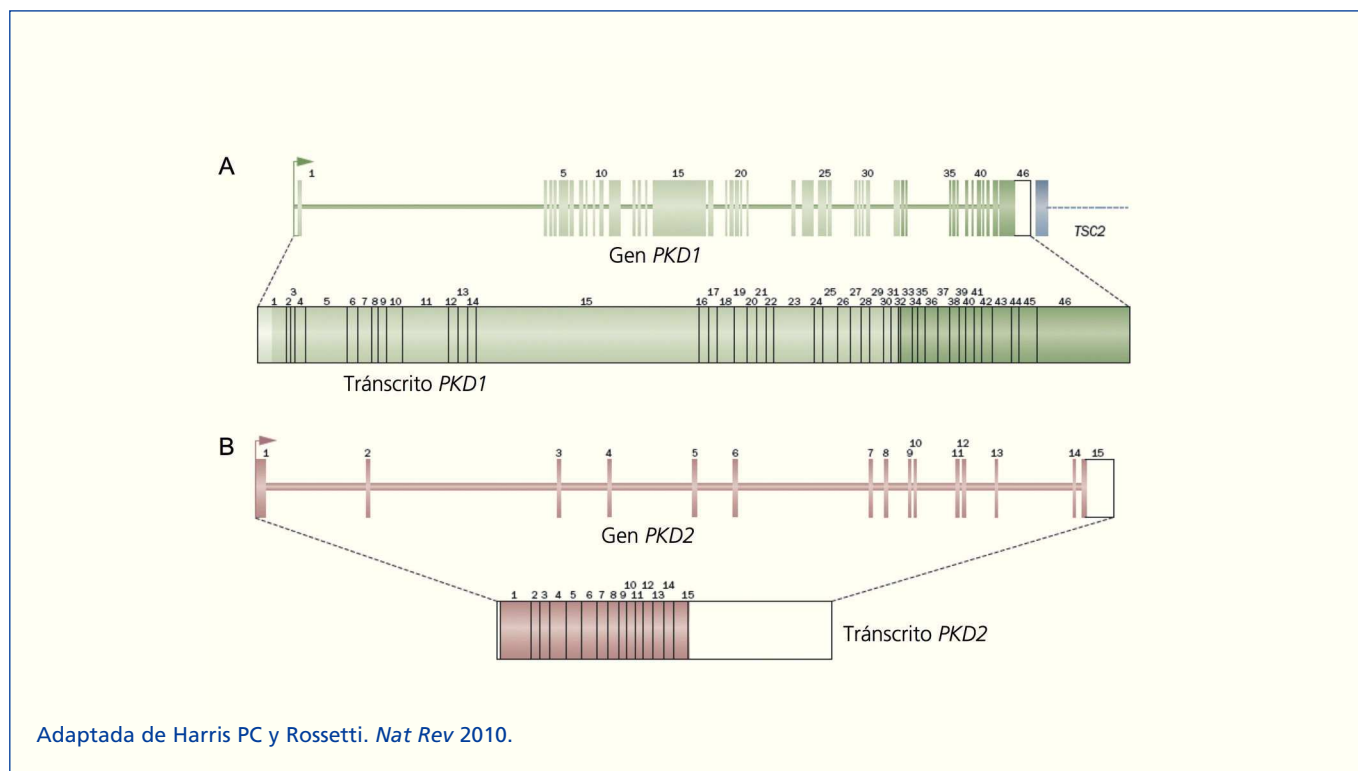
Dado que la PQRAD es una enfermedad autosómica dominante con una elevada penetrancia, los descendientes de un progenitor afectado tienen una probabilidad del 50% de presentar la enfermedad. Y dada también esta elevada penetrancia sería una rareza que la enfermedad saltara, clínicamente, una generación. Actualmente, la enfermedad se suele diagnosticar al haber un familiar afectado y realizar una ecografía para descartar/confirmarla. El diagnóstico de la enfermedad es en la actualidad radiológico y/o genético.

### Diagnóstico radiológico

La ecografía es la técnica más utilizada para el diagnóstico de la enfermedad en los sujetos con riesgo de presentarla. Los criterios clásicos para el diagnóstico de *PKD1* son los descritos por Ravine et al. en 1993<sup>21</sup> y más recientemente se han publicado los criterios ecográficos para PQRAD en ausencia de conocimiento del gen causante de la enfermedad<sup>22</sup>.

En un 10% de los casos no hay antecedentes familiares de la enfermedad<sup>23,24</sup>. En estos casos, la enfermedad se diagnostica de forma casual, pero a menudo es difícil precisar si es realmente una PQRAD. La población general desarrolla de forma habitual quistes renales, de forma progresiva con la edad, de manera que el diagnóstico se hace más complejo en casos sin antecedentes familiares en individuos adultos o de edad avanzada. A pesar de la relativa precisión de los criterios ecográficos éstos resultan poco sensibles y poco específicos en jóvenes y en individuos de edad avanzada con una forma leve de la enfermedad.

La TAC y la RNM son técnicas con un coste económico superior que la ecografía, pero son más sensibles y permiten ver



**Figura 1.** Estructura de los genes *PKD1* (A) y *PKD2* (B) y sus transcritos.

quistes de menor tamaño (2 mm en comparación con 10 mm en la ecografía). No existen criterios radiológicos para el diagnóstico de PQRAD por TAC o RNM.

Las dificultades diagnósticas por medios radiológicos en determinados casos de PQRAD, como jóvenes y pacientes sin antecedentes familiares, han hecho necesario el desarrollo del diagnóstico genético.

## Diagnóstico genético

### Análisis de ligamiento

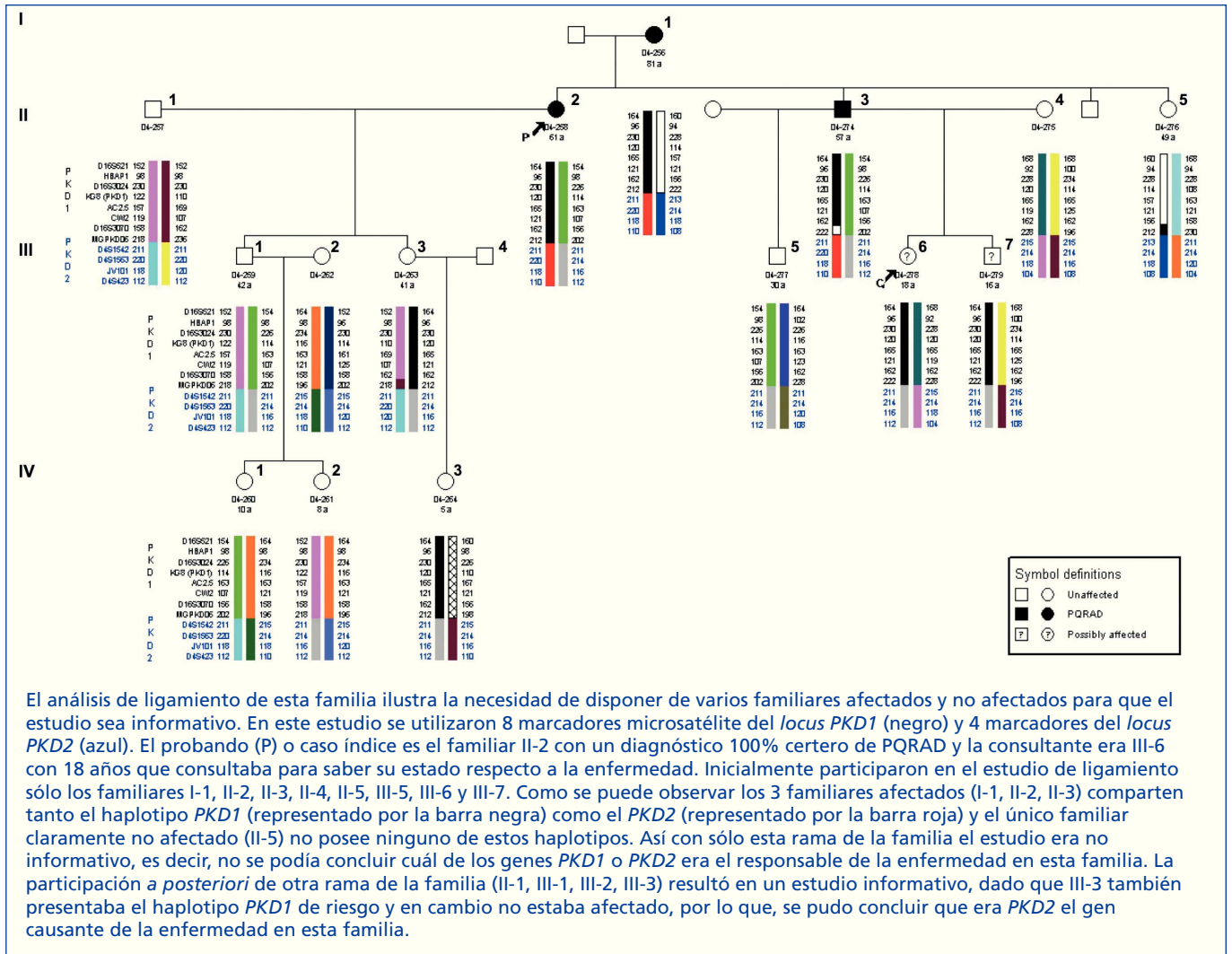
La localización de los genes *PKD1* y *PKD2* permitió ya en la década de los noventa realizar el diagnóstico genético de la PQRAD mediante análisis de ligamiento. Este estudio es indirecto y se basa en el análisis de marcadores genéticos localizados en la región del gen *PKD1* y del gen *PKD2* (figura 1). Permite determinar si es el haplotipo *PKD1* o el *PKD2* el que segrega con la enfermedad en una determinada familia y, en consecuencia, cuál es el gen responsable de la enfermedad en dicha familia. Actualmente se dispone de las bases de datos en las que se localizan un mínimo de 15 marcadores tipo microsatélite útiles para el ligamiento a *PKD1* y de 8 marcadores para *PKD2*. El gran inconveniente de este tipo de diagnóstico es que sólo se puede aplicar a los casos familiares y, debido a la

heterogeneidad genética de la enfermedad, además del consultante debemos disponer de varios familiares afectados y varios no afectados, a los que se les haya hecho un estudio radiológico para conocer con exactitud su estado respecto a la enfermedad. Además es imperativo que alguno de los miembros de la familia tenga un diagnóstico clínico 100% certero de PQRAD (a este familiar se le denomina probando o caso índice). Sólo determinadas familias son lo suficientemente amplias como para que el estudio confirme el ligamiento a uno de los genes y descarte el ligamiento al otro gen. En algunos casos todos los familiares afectados comparten tanto el haplotipo *PKD1* como el *PKD2* y ninguno de los familiares no afectados son portadores de éstos, por lo que el estudio no es informativo (no permite definir si es *PKD1* o *PKD2* el responsable de la enfermedad) (figura 2). Pero no sólo el tamaño de la familia o la informatividad de los marcadores utilizados complican esta aproximación diagnóstica sino que hay otros fenómenos como: la presencia de mutaciones *de novo*, el mosaicismo, la presencia de alelos hipomórficos, etc. Todo esto indica que se debe ser muy cauto con este tipo de aproximación diagnóstica.

### Análisis mutacional

A pesar de existir distintas posibles aproximaciones para el estudio mutacional de los genes *PKD1* y *PKD2*, la secuen-

# revisiones cortas



El análisis de ligamiento de esta familia ilustra la necesidad de disponer de varios familiares afectados y no afectados para que el estudio sea informativo. En este estudio se utilizaron 8 marcadores microsatélite del *locus PKD1* (negro) y 4 marcadores del *locus PKD2* (azul). El probando (P) o caso índice es el familiar II-2 con un diagnóstico 100% certero de PQRAD y la consultante era III-6 con 18 años que consultaba para saber su estado respecto a la enfermedad. Inicialmente participaron en el estudio de ligamiento sólo los familiares I-1, II-2, II-3, II-4, II-5, III-5, III-6 y III-7. Como se puede observar los 3 familiares afectados (I-1, II-2, II-3) comparten tanto el haplotipo *PKD1* (representado por la barra negra) como el *PKD2* (representado por la barra roja) y el único familiar claramente no afectado (II-5) no posee ninguno de estos haplotipos. Así con sólo esta rama de la familia el estudio era no informativo, es decir, no se podía concluir cuál de los genes *PKD1* o *PKD2* era el responsable de la enfermedad en esta familia. La participación *a posteriori* de otra rama de la familia (II-1, III-1, III-2, III-3) resultó en un estudio informativo, dado que III-3 también presentaba el haplotipo *PKD1* de riesgo y en cambio no estaba afectado, por lo que, se pudo concluir que era *PKD2* el gen causante de la enfermedad en esta familia.

**Figura 2.** Análisis de ligamiento para *PKD1* y *PKD2*.

ciación de todos sus exones es la técnica más empleada en la actualidad. Existen muchos estudios que han demostrado la gran heterogeneidad alélica de estos genes, de manera que una misma mutación no se encuentra en más del 2% de familias. Este hecho dificulta enormemente la búsqueda de mutaciones por lo que se deben analizar de forma sistemática todos los exones del gen *PKD1* y *PKD2*, lo cual, dado el tamaño y complejidad de *PKD1*, es relativamente costoso. Para analizar la región de *PKD1* homóloga a los pseudogenes se han diseñado los cebadores de la reacción de amplificación (PCR, *polymerase chain reaction*) en las secuencias en las que *PKD1* difiere de estos pseudogenes. Así, inicialmente se amplifica esta región genómica que incluye los exones del 1 al 33 en 5 PCR largas y a continuación, se utilizan estos productos iniciales como molde en la subsiguiente amplificación de estos 33 exones<sup>13</sup>. Los 13 exones de *PKD1* restantes y los 15 exones de *PKD2* se pueden amplificar de forma convencional a partir del ADN genómico del paciente. Una vez secuenciados los 46 exones de *PKD1* y/o los 15 de *PKD2*

es muy importante realizar una correcta evaluación de la posible patogenicidad de las distintas variantes de secuencia identificadas.

Para ello una herramienta de gran utilidad es la base de datos desarrollada y mantenida por la Mayo Clinic (<http://pkdb.mayo.edu/cgi-bin/mutations.cgi>) que incluye todas las variantes de secuencia descritas en estos genes. En la tabla 1 podemos ver los tipos de mutaciones que causan la PQRAD. Tal como puede observarse en la figura 3A existen mutaciones claramente patogénicas, mientras que un porcentaje considerable de variantes de secuencia identificadas en estos genes son probablemente neutras. Las variantes que se prevé darán lugar a una proteína truncada (de tamaño inferior a la proteína salvaje) y las que afectan a las secuencias canónicas de *splicing* 100% conservadas, generalmente se consideran claramente patogénicas y no requieren ningún estudio adicional. En cambio, las variantes en pauta (*in frame*) que no interrumpen el marco de traducción de la prote-

**Tabla 1.** Mutaciones en *PKD1* y *PKD2* que causan poliquistosis renal autosómica dominante

**Mutaciones claramente patogénicas:** son aquellas que truncan la proteína o que alteran las secuencias canónicas de *splicing* (AG/GT).

- *Nonsense* (sin sentido): sustitución de un nucleótido que resulta en un codón de terminación.
- *Framshifit* (cambio de pauta de lectura): inserción o delección que altera la pauta de lectura del ARNm.
- *Splicing canónico*: cambio en los nucleótidos canónicos flanqueantes del exón que modifican la forma en la que se escinde el intrón del exón.
- Grandes reordenaciones cromosómicas: delección o inserción de una región considerable del gen que habitualmente implica a más de un exón.

**Mutaciones de significado clínico incierto:** son aquellas que no alteran la pauta de lectura (*in frame*) o que tienen unas consecuencias inciertas. Su patogenicidad es poco clara y requieren un análisis más profundo.

- *Missense* (cambio de sentido): sustitución de un aminoácido por otro.
- Delecciones e inserciones manteniendo la pauta de lectura (*in frame*): ganancia o pérdida de un número de nucleótidos múltiplo de tres, de manera que se mantiene la pauta de lectura.
- *Splicing* no canónico: alteración en el escisión de los intrones pero que no afecta a los nucleótidos canónicos flanqueantes del exón.

**Mutaciones *de novo*:** una mutación ocurre por primera vez en una familia.

**Mosaicismo:** una mutación que ocurre en una fase embrionaria precoz pero que no afecta a todas las células (el paciente afectado es una quimera). El mosaicismo puede afectar también a las células germinales (el paciente produce células germinales con y sin mutación).

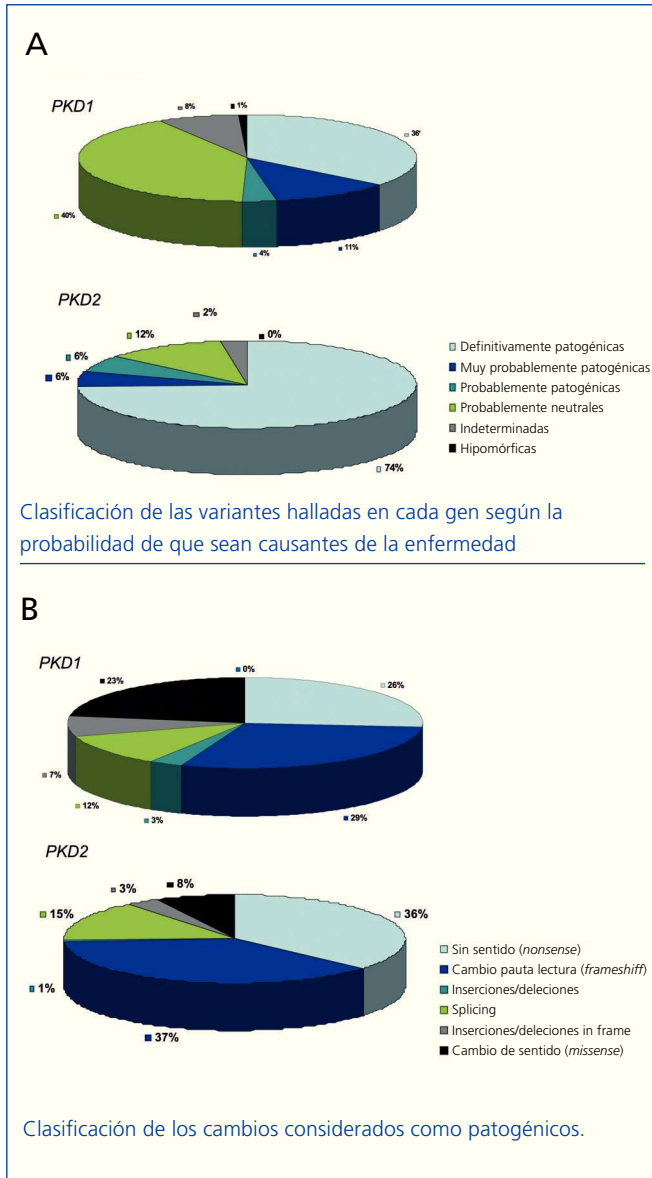
**Alelos hipomórficos o de penetrancia incompleta:** una variante de secuencia que por sí sola no da lugar a un fenotipo típico de PQRAD porque se genera aun con proteína parcialmente funcionante. Pacientes con este tipo de mutaciones en ambos alelos presentan una forma común o severa de la enfermedad.

ina (variantes de cambio de aminoácido, delecciones/inserciones de número de bases múltiplo de 3, mutaciones en regiones no codificantes) requieren una evaluación más profunda. Si a este hecho le añadimos que cada paciente tiene una media de 10 variantes neutras en el gen *PKD1* podemos empezar a vislumbrar la gran dificultad diagnóstica de la enfermedad en muchos casos. Existen herramientas bioinformáticas que se utilizan para clasificar estas variantes de secuencia y determinar así su patogenicidad<sup>12,25-28</sup>. Hasta el momento en la base de datos constan 436 mutaciones diferentes para *PKD1* y 115 para *PKD2*. En la figura 2B podemos ver los distintos tipos de variantes de secuencia identificadas tanto para *PKD1* como para *PKD2*. A veces se trata de grandes delecciones que eliminan hasta 10 genes próximos a la región 5' sin consecuencias fenotípicas aparte de la PQRAD. Por otra parte, en la región 3' pueden producirse delecciones que abarcan también el gen *TSC2* (causante de uno de los dos tipos de esclerosis tuberosa) y dan lugar a un síndrome de genes contiguos que clínicamente se traduce en poliquistosis renal de presentación precoz y esclerosis tuberosa. Como se puede observar el porcentaje de cambios de secuencia con alta probabilidad de ser patogénicos es muy superior en *PKD2* que en *PKD1* (figura 2A). Asimismo, el porcentaje de mutaciones tipo *missense* (cambio de sentido) es muy superior en *PKD1*, lo cual dificulta el diagnóstico al tener que demostrar la patogenicidad de las mismas (figura 2B).

En total, se pueden llegar a identificar variantes de secuencia con una elevada probabilidad de ser mutaciones patogénicas en un 91% de familias. De éstas, un 65% son mutaciones que truncan la proteína por lo que pueden ser directamente utilizadas para el diagnóstico pero el 26% son variantes *in frame* que requieren un cauteloso análisis antes de su aplicación clínica<sup>29</sup>. La segregación de estas variantes *in frame* en una determinada familia es de gran ayuda de cara a establecer de forma definitiva su patogenicidad. También es muy importante tener en cuenta si alteran aminoácidos altamente conservados en las proteínas homólogas. Asimismo, la inclusión de estas mutaciones en bases de datos permitirá una mayor precisión en la determinación de su patogenicidad cuando se detecten de nuevo las mismas mutaciones en otras familias.

Para otros genes en lugar o además de herramientas bioinformáticas se pueden realizar estudios funcionales para determinar la repercusión funcional de una variante de secuencia y, por lo tanto, su patogenicidad. Aunque teóricamente es factible para *PKD2* y para algunas mutaciones en *PKD1* se trata de técnicas extremadamente laboriosas, no aplicables para la rutina diagnóstica, no suficientemente sensibles ni específicas. Por lo tanto, a pesar de que un ensayo funcional sería ideal gran ayuda, las herramientas bioinformáticas van probablemente a tener mucho mayor peso en el diagnóstico genético de la PQRAD que los estudios funcionales.





**Figura 3.** Clasificación de las variantes de secuencia halladas en los genes *PKD1* y *PKD2* según la base de datos de mutaciones en *PKD1* y *PKD2* (<http://pkdb.mayo.edu/cgi-bin/mutations.cgi>).

### Dificultades añadidas en el diagnóstico genético mediante detección de mutaciones en la poliquistosis renal autosómica dominante

#### *Individuos con poliquistosis renal autosómica dominante y sin mutación detectada*

En aproximadamente un 9% de pacientes con PQRAD no se halla ninguna mutación patogénica ni en *PKD1* ni en *PKD2*<sup>29</sup>. Estos casos suelen tener una forma más leve de la enfermedad y con mayor frecuencia no poseen antecedentes familiares de la enfermedad. Así, la no detección de mutaciones no

es solamente una falta de sensibilidad de la técnica sino que en realidad podría tratarse de otra enfermedad. Por una parte, pueden existir cambios en los intrones que afecten el *splicing* (podrían detectarse con la secuenciación intrones o estudio de mutaciones partir de ARN), puede haber mutaciones en regiones reguladoras como el promotor (por el momento no se han descrito mutaciones en estas regiones), o puede haber cambios que conlleven una alteración de la proteína que sea valorada como no patogénica *in silico* (herramientas bioinformáticas) pero que produzca una alteración sutil de la proteína que condicione la enfermedad. Por otra parte, se han descrito familias no ligadas a *PKD1* ni a *PKD2* aunque al analizar a fondo estas familias se cuestiona que el análisis de ligamiento sea correcto<sup>30</sup>. Y, por último, hay enfermedades quísticas con un fenotipo/cursus clínico similar que pueden comportarse como fenocopias, causadas por los siguientes genes: *HNF1b*, *PRKCSH*, *SEC63* o *PKHD1*.

### Mosaicismo

El mosaicismo (la coexistencia en un individuo de poblaciones celulares normales y mutadas) es común en enfermedades genéticas con una elevada tasa de mutaciones *de novo*. En la PQRAD, sólo un 10% de los casos son *de novo* por lo que no se espera que este fenómeno sea muy frecuente. El mosaicismo puede ser germinal (cuando afecta únicamente a la línea de células germinales), somático (si las poblaciones celulares genéticamente distintas son únicamente somáticas) o somósomático (cuando implica tanto a células somáticas como germinales).

Se han descrito dos familias PQRAD con mosaicismo<sup>31,32</sup>. Para detectarlo es necesario disponer de la primera generación de la familia con uno o más familiares afectados por la enfermedad (caso *de novo*). El mosaicismo puede explicar la gran variabilidad fenotípica dentro de una familia y debe tenerse en cuenta su posible existencia cuando se ofrece consejo genético. Así, un paciente con padres aparentemente sanos y considerado, por lo tanto, como un caso *de novo* o esporádico, puede tener hermanos afectados si uno de sus progenitores padece un mosaicismo germinal (tiene células germinales con la mutación y sin la mutación). La presencia de mosaicismo será uno de los motivos por los cuales el análisis de ligamiento no será concluyente y puede ser negativo para *PKD1* y *PKD2*. Por otra parte, cuando existe mosaicismo somático pueden presentarse niveles distintos de alelo mutado en los diferentes tejidos, por lo que una determinación en sangre periférica no será representativa de lo que está ocurriendo en los riñones<sup>31</sup>.

### Correlación genotipo-fenotipo y alelos hipomórficos

Con los datos actuales existe una pobre correlación genotipo-fenotipo tanto para *PKD1* como para *PKD2*. Aunque algún

trabajo correlaciona algún tipo o localización de mutaciones, los resultados son insuficientes para establecer un pronóstico en función de la mutación detectada<sup>33,34</sup>.

Se creía que las mutaciones *missense* en los genes *PKD* eran inactivantes pero, hace poco<sup>28,35</sup> se ha observado que algunos de estos cambios dan lugar a alelos hipomórficos o de penetrancia incompleta que se comportan como si la PQRAD se tratara de una enfermedad recesiva. También en modelos animales de PQRAD se ha observado este fenómeno<sup>36</sup>.

Recientemente, en familias con PQRAD se han detectado miembros con afectación muy diversa por la enfermedad debido a la presencia de alelos hipomórficos<sup>28,35</sup>. Así pues, individuos con los dos alelos *PKD1* hipomórficos en *trans* presentan un fenotipo severo, mientras que los individuos de la familia con sólo uno de estos alelos presentan una forma mucho más leve de la enfermedad o incluso no se llegan a detectar quistes renales. Así pues, en estas familias la enfermedad puede etiquetarse de forma errónea como poliquistosis renal recesiva o como casos esporádicos de PQRAD. Tanto en un caso como en otro el error tendrá unas graves consecuencias de cara al consejo genético y dará lugar a errores en un análisis de ligamiento. Para determinar la patogenicidad de estos alelos hipomórficos que dan lugar a un cambio de aminoácido en la poliquistina 1 debemos acudir, en la actualidad, a las herramientas bioinformáticas de las que disponemos.

Se calcula que entre un 43 y un 50% de la variabilidad clínica de la PQRAD, en cuanto a la edad de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), radica en efectos genéticos modificadores<sup>37-39</sup>. En la actualidad, no se conoce el

grado de implicación de los alelos hipomórficos en la variabilidad fenotípica de la PQRAD.

### Estado actual del diagnóstico genético de la poliquistosis renal autosómica dominante

En general, no se recomienda realizar un estudio genético de PQRAD cuando el diagnóstico clínico y por la imagen es claro, pues se trata de un estudio económicamente costoso que en muchos casos no aporta información relevante. En la tabla 2 se resumen las indicaciones actuales del diagnóstico genético de la PQRAD.

La realización de un estudio genético para determinar si el gen causante de la enfermedad en el paciente es *PKD1* o *PKD2* es cuestionable, pues existe una gran variabilidad clínica dentro de cada gen<sup>40</sup>, aunque es evidente que ser portador de una mutación en el gen *PKD2* conlleva un mejor pronóstico que tenerla en *PKD1*<sup>41</sup>.

La ausencia de indicación extensiva del diagnóstico de la PQRAD se debe al coste de la técnica y a la complejidad actual para determinar si los cambios de secuencia del ADN que se detectan son en realidad mutaciones patogénicas. A medida que se abaraten las técnicas de secuenciación y se pueda determinar mejor la patogenicidad de los cambios detectados la técnica podría llegar a hacerse de forma mucho más generalizada.

Por otra parte, en la actualidad no existe un tratamiento efectivo para la PQRAD, pero existen diversos ensayos clínicos en marcha. Es de esperar que, en unos años, dispongamos de tratamiento para la enfermedad y entonces será imprescindible que no existan dudas diagnósticas para tratar a un pacien-

**Tabla 2.** Indicaciones de diagnóstico genético para la poliquistosis renal autosómica dominante

**Donante vivo potencial.** Hay que valorar cada caso de forma individualizada teniendo en cuenta la edad, la severidad de la enfermedad en la familia y las pruebas de imagen.

**Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD.** Especialmente indicado:

- Cuando los hallazgos radiológicos son atípicos (p. ej., asimetría renal muy marcada, múltiples quistes pequeños, insuficiencia renal en presencia de riñones quísticos de tamaño normal).
- En pacientes con una afectación muy leve.
- En pacientes con manifestaciones extrarrenales atípicas de PQRAD.
- Para obtener una relativa información pronóstica, puesto que *PKD1* se asocia a un peor pronóstico que *PKD2*.

**Familias con múltiples familiares con quistes renales con patrón radiológico no típico de PQRAD, candidatos a un diagnóstico diferencial de otras enfermedades renales quísticas.**

**Pacientes con un inicio muy precoz de la enfermedad.**

- En familias con presentación típica de PQRAD pero con un familiar con presentación muy precoz, el estudio genético puede permitir identificar un alelo hipomórfico además del alelo con la mutación patogénica.
- En pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD y en los que no se han identificado mutaciones en el gen *PKHD1* (causante de la poliquistosis renal autosómica recesiva) o con características radiológicas de PQRAD.

**Pacientes con o sin antecedentes familiares que desean un futuro diagnóstico genético preimplantacional o prenatal.**

## CONCEPTOS CLAVE

1. El diagnóstico molecular de la PQRAD es cada vez más factible e informativo.
2. La mayor utilidad radica, en la actualidad, en determinar si un candidato a donante vivo padece o no la enfermedad y en las parejas que desean un diagnóstico genético preimplantacional.
3. El estudio genético confirma o excluye la sospecha diagnóstica de la enfermedad en pacientes sin antecedentes familiares o con una clínica atípica.
4. Tiene un interés relativo saber si una familia es *PKD1* o *PKD2* pues es más orientativo el curso clínico de la enfermedad en la familia que el genotipo en sí mismo.
5. Los alelos hipomórficos modifican significativamente el fenotipo de *PKD1* y conllevan una gran importancia pronóstica y de cara al consejo genético.
6. Cuando se disponga de tratamiento para la PQRAD será esencial contar con un diagnóstico preciso de la enfermedad.

te. Cabe la posibilidad que las terapias deban iniciarse en edades jóvenes en las que el diagnóstico por la imagen resulta poco concluyente.

## CONCLUSIONES

La posibilidad de realizar un diagnóstico genético directo de la PQRAD es actualmente una realidad en nuestro país, aunque por las características del gen *PKD1* no es un análisis sencillo ni económico. Debe estudiarse cada caso de forma individualizada con el fin de determinar la idoneidad de realizar un estudio genético y determinar qué tipo de estudio es el adecuado. Este tipo de diagnóstico es de especial interés para los donantes vivos, para casos neonatales y para casos esporádicos. El diagnóstico genético permite ofrecer diagnóstico prenatal o preimplantacional en familias con casos severos de la enfermedad y también permitirá tratar la enfermedad, cuando exista un tratamiento específico, en aquellos casos dudosos que sin confirmación genética no serían candidatos a tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belz MM, Hughes RL, Kaehny WD, Johnson AM, Fick-Brosnahan GM, Earnest MP, et al. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):770-6.
2. Chauveau D, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grunfeld JP. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994;45(4):1140-6.
3. Torra R, Darnell A, Estivill X, Botey A, Revert L. Interfamilial and intrafamilial variability of clinical expression in ADPKD. *Contrib Nephrol* 1995;115:97-101.
4. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millan JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995;10(2):151-60.
5. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996;272(5266):1339-42.
6. Torra R, Badenas C, Darnell A, Nicolau C, Volpini V, Revert L, et al. Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(10):2142-51.
7. Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggarr-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353(9147):103-7.
8. Grantham JJ, Cook LT, Torres VE, Bost JE, Chapman AB, Harris PC, et al. Determinants of renal volume in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(1):108-16.
9. Torra R, Badenas C, Pérez-Oller L, Luis J, Millán S, Nicolau C, et al. Increased prevalence of polycystic kidney disease type 2 among elderly polycystic patients. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):728-34.
10. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millan JL, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995;10(2):151-60.
11. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1995;81(2):289-98.
12. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2143-60.
13. Rossetti S, Chauveau D, Walker D, Saggarr-Malik A, Winearls CG, Torres VE, et al. A complete mutation screen of the ADPKD genes by DHPLC. *Kidney Int* 2002;61(5):1588-99.
14. Phakdeekitcharoen B, Watnick TJ, Germino GG. Mutation analysis of the entire replicated portion of PKD1 using genomic DNA samples. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(5):955-63.



15. Veldhuisen B, Saris JJ, De Haij S, Hayashi T, Reynolds DM, Mochizuki T, et al. A spectrum of mutations in the second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD2). *Am J Hum Genet* 1997;61(3):547-55.
16. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003;33(2):129-37.
17. Sharif-Naeini R, Folgering JH, Bichet D, Duprat F, Lauritzen I, Arhate M, et al. Polycystin-1 and -2 dosage regulates pressure sensing. *Cell* 2009;139(3):587-96.
18. Battini L, Macip S, Fedorova E, Dikman S, Somlo S, Montagna C, et al. Loss of polycystin-1 causes centrosome amplification and genomic instability. *Hum Mol Genet* 2008;17(18):2819-33.
19. Li X, Luo Y, Starremans PG, McNamara CA, Pei Y, Zhou J. Polycystin-1 and polycystin-2 regulate the cell cycle through the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nat Cell Biol* 2005;7(12):1202-12.
20. Happe H, Leonhard WN, Van der WA, Van de WB, Lantinga-Van L, Breuning MH, et al. Toxic tubular injury in kidneys from Pkd1-deletion mice accelerates cystogenesis accompanied by dysregulated planar cell polarity and canonical Wnt signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2009;18(14):2532-42.
21. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994;343(8901):824-7.
22. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):205-12.
23. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, Pei Y, Gabow PA, Christopher K, et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008;52(6):1042-50.
24. Rossetti S, Strmecki L, Gamble V, Burton S, Sneddon V, Peral B, et al. Mutation analysis of the entire PKD1 gene: genetic and diagnostic implications. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):46-63.
25. Santin S, García-Maset R, Ruiz P, Giménez I, Zamora I, Pena A, et al. Nephron mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2009;76(12):1268-76.
26. Tan YC, Blumenfeld JD, Anghel R, Donahue S, Belenkaya R, Balina M, et al. Novel method for genomic analysis of PKD1 and PKD2 mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mutat* 2009;30(2):264-73.
27. García-González MA, Jones JG, Allen SK, Palatucci CM, Batish SD, Seltzer WK, et al. Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2007;92(1-2):160-7.
28. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, Hopp K, Roy S, Horsley SW, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2009;75(8):848-55.
29. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2143-60.
30. Paterson AD, Pei Y. Is there a third gene for autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1998;54(5):1759-61.
31. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008;74(11):1468-79.
32. Connor A, Lunt PW, Dolling C, Patel Y, Meredith AL, Gardner A, et al. Mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease revealed by genetic testing to enable living related renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(1):232-7.
33. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millan JL, Zerres K, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1230-7.
34. Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, Slezak JM, Saggar-Malik AK, Pei Y, et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003;361(9376):2196-201.
35. Vujic M, Heyer CM, Ars E, Hopp K, Markoff A, Orndal C, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(7):1097-102.
36. Lantinga-van L, I, Dauwerse JG, Baelde HJ, Leonhard WN, Van de WA, Ward CJ, et al. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2004;13(24):3069-77.
37. Tazon-Vega B, Vilardell M, Perez-Oller L, Ars E, Ruiz P, Devuyst O, et al. Study of candidate genes affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1567-77.
38. Fain PR, McFann KK, Taylor MR, Tison M, Johnson AM, Reed B, et al. Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1. *Kidney Int* 2005;67(4):1256-67.
39. Paterson AD, Magistroni R, He N, Wang K, Johnson A, Fain PR, et al. Progressive loss of renal function is an age-dependent heritable trait in type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):755-62.
40. Torra R, Badenas C, Perez-Oller L, Luis J, Millan S, Nicolau C, et al. Increased prevalence of polycystic kidney disease type 2 among elderly polycystic patients. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):728-34.
41. Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K, He N, Dicks E, et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1833-8.