

EDITORIALES

Estudio genético en la poliquistosis renal autosómica dominante

A. Gonzalo y M. Rivera

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La poliquistosis renal «del adulto» es una enfermedad multiorgánica con un patrón de herencia autosómica dominante¹, es decir, cada hijo de un padre afectado tiene el 50 % de probabilidades de presentar la enfermedad a lo largo de su vida. «El gen tiene una penetrancia extraordinariamente alta, casi del 100 % si la persona vive a los ochenta años» (Daugaard, 1957, p. 229, Ref. 1).

Los quistes renales se asocian a quistes en el hígado y en páncreas, bazo, pulmón y ovarios con menos frecuencia. También se asocian a divertículos intestinales y a alteraciones cardiovasculares, como aneurismas saculares cerebrales y valvulopatías.

El defecto molecular primario que conduce a la formación de quistes es desconocido, aunque se supone que la enfermedad forma parte de una alteración del tejido conectivo^{2, 3}. La afectación renal y los aneurismas cerebrales son responsables de la mayor morbilidad y mortalidad.

La poliquistosis constituye la enfermedad renal hereditaria más frecuente —el 1 % de la población danesa es portadora del gen mutante¹— y en España representa el 10,4 % de los nuevos adultos que iniciaron tratamiento sustitutivo en el bienio 1986-87⁴.

Historia natural

Las manifestaciones de la enfermedad son muy variables, ya que los quistes renales pueden aparecer desde el momento del nacimiento o detectarse en personas asintomáticas a la edad de ochenta años. Sin embargo, estos ejemplos extremos son raros y, en general, los primeros síntomas aparecen en la década de los cuarenta años. En el estudio de Praga y cols.⁵ sobre 106 casos, la edad media de los primeros síntomas es de treinta y cinco años y la del momento del diagnóstico es de cuarenta y cinco años. La hipertensión arterial conduce al diagnóstico en la

mayoría de los casos⁶, seguida de otras complicaciones, como la hematuria, litiasis, cólicos e infección urinaria.

Es un hecho característico de esta enfermedad que la función renal permanezca normal durante años. Y cuando aparece insuficiencia renal, ésta progresa de forma no lineal a la insuficiencia renal terminal en una década. También hay una gran variabilidad en la edad a la que los pacientes llegan a diálisis —entre los dos o tres y los ochenta años—. Estudios recientes sobre análisis de supervivencia muestran que la probabilidad de no tener insuficiencia renal terminal es del 75 % a los cincuenta años, 53 % a los cincuenta y ocho años y 47 % a los setenta y tres años⁷.

Diagnóstico

Hasta el momento actual la poliquistosis se ha diagnosticado por técnicas de imagen y generalmente los pacientes consultan por síntomas. Sin embargo, algunas personas asintomáticas se estudian exclusivamente por su historia familiar de poliquistosis. El diagnóstico en esta situación requiere la manifestación fenotípica del gen, es decir, la identificación de quistes renales. La técnica más utilizada es ultrasonografía, pero la exclusión de la enfermedad no puede realizarse por este método, ya que el 34 % de las personas en riesgo en segunda década y el 14 % en la tercera presentarán quistes renales después de un estudio ultrasonográfico normal⁸. La baja sensibilidad diagnóstica en esta edad impone, por tanto, limitaciones en el consejo genético.

Estudio genético

En 1985, Reeders y cols.^{9, 10} localizan un locus de la poliquistosis renal autosómica dominante (designado PKD1) en el brazo corto del cromosoma 16, haciendo posible la identificación de portadores antes de que el estudio ultrasonográfico sea positivo y también permitiendo el diagnóstico prenatal¹¹. Con los métodos de estudio empleados —fragmentos de restricción polimorfismos de longitud (RFLPs)— que son de «linkage», no se identifica el gen, sólo los

Correspondencia: Dra. Ana Gonzalo.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

marcadores que están cerca de él. Estos marcadores son muy polimórficos, es decir, están en diferentes formas. Así, es muy improbable que dos pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante no emparentados tengan el mismo marcador genético (el mismo haplotipo), por lo que en cada familia hay que identificar el haplotipo ligado a la enfermedad, ya que no será el mismo. Esta técnica requiere varias personas diagnosticadas de la enfermedad y un estudio que incluya varios miembros de la familia, para poder obtener, en un individuo concreto, la probabilidad de ser portador del gen (más específicamente del haplotipo). Es decir, el status de un individuo depende de la definición del status de los otros miembros de la familia.

En 1988, Romeo y cols.¹² en Europa y Kimberling y cols.¹³ en Estados Unidos indican que no todas las familias con poliquistosis autosómica dominante están ligadas al locus PKD1 en el cromosoma 16. Se estima que la población con poliquistosis autosómica dominante, que se transmite por otro marcador de localización desconocida, es inferior al 10 %. Esta situación no invalida el estudio genético de la enfermedad, siempre que éste sea suficientemente amplio (al menos dos personas afectadas). En estas condiciones la probabilidad de error es inferior al 5 %.

El Comité Ad Hoc, de la Sociedad Americana de Genética Humana¹⁴, ha establecido una serie de recomendaciones, que además han sido admitidas por la National Kidney Foundation¹⁵ en septiembre de 1988 y que por su interés se mencionan aquí.

Recomendaciones

a) Los laboratorios de diagnóstico con DNA deben garantizar métodos con control de calidad.

b) Los laboratorios de diagnóstico con DNA deben analizar muestras y comunicar los resultados sólo a los médicos, no a los pacientes.

c) Los laboratorios de diagnóstico con DNA deberán comunicar por escrito, a los clínicos que utilizan su servicio, las normas de su laboratorio:

1. Los estudios diagnósticos con DNA se realizarán sólo como parte de un estudio controlado, que debe incluir un conocimiento adecuado de los riesgos, beneficios y utilización de la información.

2. El estudio posnatal debería:

a) Realizarse a personas con 50 % de riesgo, mayores de dieciocho años, que soliciten la prueba, sean capaces de dar su consentimiento por escrito y tengan un conocimiento adecuado de los potenciales riesgos y beneficios.

b) Realizarse a posibles donantes renales vivos emparentados en los que el estudio habitual de evaluación del donante presente dudas respecto a su es-

tado genético. Por ejemplo, un donante con un quiste hepático o renal aislado o cuando el donante es joven.

c) Ser considerado por los clínicos en personas con 50 % de riesgo (mayores de dieciocho años de edad), en los que el conocimiento de su estado genético tenga implicaciones terapéuticas. Por ejemplo, si la tensión arterial límite o la hipertensión leve va a ser tratada en una persona con poliquistosis renal y no si no está afectada. También debería realizarse en familias con alta incidencia de aneurismas saculares cerebrales, ya que el estado genético determinará qué personas deben ser estudiadas en este sentido.

d) Ofrecerse a padres de niños (menores de dieciocho años) con circunstancias clínicas excepcionales. Por ejemplo, historia familiar de hemorragia subaracnoidea en personas jóvenes.

No se considera indicado el estudio genético extenso, al azar y no dirigido clínicamente en adultos y/o niños asintomáticos.»

Bibliografía

1. Dalgaard OZ: Bilateral polycystic disease of the kidneys: a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. *Acta Med Scand* suppl. 328, pp. 1-251, 1957.
2. Selgas R, Temes JL, Sobrino JA, Viquer JM, Otero A y Sánchez Sicilia L: Enfermedad poliquística del adulto asociada con una forma incompleta de síndrome de Marfan. *Med Clín* 76:311-313, 1981.
3. Leier CV, Baker BB, Kliman JW y Wolley CF: Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Int Med* 100:683-688, 1984.
4. Valles M y García García M: Informe anual del registro de pacientes en diálisis y trasplante en España (1987). *Nefrología* 9, Supl 1, 1-6, 1989.
5. Praga Terente M, Gallego JL, Gómez CF, Traver JA, Sanz Guajardo D y Botella J: Riñones poliquísticos del adulto. *Med Clín* 73:319-323, 1979.
6. Zeier M, Geberth S, Ritz E, Jaeger J y Waldherr R: Adult dominant polycystic kidney disease. Clinical problems. *Nephron* 49:177-183, 1988.
7. Churchill DN, Bear JC, Morgan J, Payne RH, McManamon PJ y Gault MH: Prognosis of adult polycystic kidney disease re-evaluated. *Kidney Int* 26:190-193, 1984.
8. Bear JC, McManamon P, Morgan J, Payne RH, Lewis H, Gault MH y Churchill DN: Age at clinical onset and at ultrasonographic detection of adult polycystic kidney disease: Data for genetic counselling. *Am J Med Genetics* 18:45-53, 1984.
9. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Jarman AP, Higgs DR, Pearson PL y Weatherall DJ: A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 317:532-544, 1985.
10. Reeders ST, Breuning MH, Corney G, Jeremiah SJ, Meera Khan P, Davies KE, Hopkinson DA, Pearson PL y Weatherall DJ: Two genetic markers closely linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Br Med J* 292:851-853, 1986.
11. Reeders ST, Zerres K, Gal A, Propping P, Waldherr R, Da-

- vies KE, Hogenkamm T, Schmidt W, Dolata MM y Weatherall DJ: Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease with a DNA probe. *Lancet* ii:6-8, 1986.
12. Romeo G, Costa G, Catizone L, Germinio GG, Weatherall DJ, Devoto M, Roncuzzi L, Zucchelli P, Keith T y Reeders ST: A second genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2:8-11, 1988.
 13. Kimberling WJ, Fain PR, Kenyon JB, Goldgar D, Sujansky E y Gabow P: Linkage heterogeneity of autosomal dominant polycystic kidney disease. *New Engl J Med* 14:913-918, 1988.
 14. Ad Hoc Committee on DNA technology, American Society of Human Genetics: DNA banking and DNA analysis. Points to consider. *Hum Genet* 42:781, 1988.
 15. Gene testing in autosomal dominant polycystic kidney disease: Results of National Kidney Foundation Workshop. *Am J Kidney Diseases* 2:85-87, 1989.