



Capítulo 6

Enfermedades renales quísticas y hereditarias

Roser Torra Balcells

1. ENFERMEDADES RENALES QUÍSTICAS

- 1.1. Enfermedades renales quísticas adquiridas
- 1.2. Enfermedades renales quísticas hereditarias

2. NEFROPATÍAS HEREDITARIAS NO QUÍSTICAS

- 2.1. Síndrome de Alport
- 2.2. Nefropatía del colágeno IV
- 2.3. Enfermedad de Fabry

3. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. ENFERMEDADES RENALES QUÍSTICAS

Los quistes renales son cavidades cuya pared está formada por células epiteliales, rellenas de líquido, que son la manifestación clínica de una gran variedad de entidades. Pueden ser congénitos o adquiridos, hereditarios o no, pueden no tener trascendencia clínica, o pueden producir importantes complicaciones.

Se desarrollan a partir de los túbulos, con los que pueden mantener continuidad. Por lo general aumentan progresivamente de tamaño por acumulación del producto del filtrado glomerular o la secreción de solutos y líquidos. En su desarrollo se invocan varias teorías, como la obstrucción de la luz tubular, con aumento de la presión intraluminal; el aumento de la elasticidad de la membrana basal de los túbulos, y la proliferación de las células epiteliales y el consiguiente crecimiento de la membrana basal.

1.1. Enfermedades renales quísticas adquiridas

1.1.1. Quistes renales simples

Típicamente asintomáticos, son la causa más frecuente de enfermedad quística y se presentan normalmente después de los 50 años de edad. Su

prevalencia es mayor en los hombres que en las mujeres y aumenta con la edad: el 50% de los individuos de más de 50 años y el 24% de los de más de 40 años presentan quistes renales.

Pueden ser unilaterales o bilaterales, solitarios o múltiples. Habitualmente son asintomáticos, aunque pueden producir hematuria, dolor abdominal o dorsal, o presentarse como una masa abdominal palpable. Raramente se sobreinfectan o producen una hipertensión arterial dependiente de renina por la compresión de las estructuras adyacentes. Cuando se sobreinfectan, los antibióticos tienen dificultades en alcanzarlos, pero debe intentarse su administración, preferiblemente con fluoroquinolonas. En caso de resistencia, está indicado el drenaje percutáneo o quirúrgico. La esclerosis del quiste (con povidona yodada, alcohol, tetraciclinas) está indicada sólo en grandes quistes sintomáticos que ocasionen dolor o compresión de estructuras. No debe practicarse en caso de infección o sangrado.

El principal problema clínico es su diferenciación de procesos no benignos y de la poliquistosis renal autosómica dominante. Hay tres criterios mayores que definen un quiste renal simple en la exploración ecográfica: estructura perfectamente delimitada por una pared fina, ausencia de ecos en su interior y refuerzo posterior en la ecografía. Si se cumplen estos tres criterios no es necesaria la realización de más pruebas diagnósticas, ya que la posibilidad de que exista una neoplasia es casi nula. En caso de duda debe realizarse una tomografía computarizada (TC).

Los hallazgos sugestivos de proceso maligno son: engrosamiento e irregularidad de la pared, aparición de tabiques en el interior de la cavidad, refuerzo de la lesión tras la administración de contraste, y masa multiloculada. Atendiendo a estos criterios, la fiabilidad de la TC es alta. En casos no bien definidos es necesario repetir el estudio a los 3, 6 y 12 meses, para valorar el ritmo de crecimiento de la masa (los quistes simples son de crecimiento lento) o realizar punción.

La diferencia con la poliquistosis renal autosómica dominante radica en que, en presencia de insuficiencia renal, en la poliquistosis renal autosómica dominante siempre se observa aumento del tamaño de los riñones, mientras que los quistes simples asociados a insuficiencia renal de otro origen no muestran un tamaño renal aumentado. La presencia de antecedentes familiares sugiere que no se trata de quistes simples.

1.1.2. Enfermedad quística adquirida

Es una afección clínica típica de los pacientes con insuficiencia renal caracterizada por el desarrollo de quistes renales bilaterales. La aparición de estos quistes se relaciona con el tiempo de uremia, y se observan en alrededor del 50% de los casos a los 3 años de iniciada la diálisis y en más del 90% a los 10 años. Son más frecuentes en el sexo masculino.

El diagnóstico de la enfermedad suele ser casual, en estudio ecográfico, y se requiere la presencia de al menos 4 quistes y afectación bilateral.

La mayor parte de los pacientes están asintomáticos. En el caso de desarrollar manifestaciones clínicas, las complicaciones más frecuentes son: dolor, hematuria y fiebre, aunque también pueden aparecer hematomas retroperitoneales e hipercalcemia. Sin embargo, la complicación más importante de la enfermedad quística adquirida es la degeneración maligna.

La tasa de malignización se estima en un 0,2-0,9%, y es mayor el riesgo cuanto más tiempo se pasa en diálisis y en los varones. Ocasionalmente pueden aparecer complicaciones metastásicas, aunque la supervivencia es similar a la de otros pacientes con carcinoma renal.

Se recomienda realizar una ecografía abdominal a todos los pacientes que inician un programa de diálisis, y repetir el estudio cada 3 años. Dado el potencial de metástasis según el tamaño de la lesión, se recomienda la nefrectomía si las lesiones son mayores de 3 cm, o si son de menor tamaño pero cursan con hemorragia y/o dolor. En el resto de los casos se recomienda un seguimiento periódico, pero no hay consenso sobre el esquema que se debe seguir.

1.1.3. Riñón en esponja, espongiosis renal o enfermedad de Cacchi-Ricci

Se trata de una malformación de los túbulos colectores terminales que afecta a una o más papilas, habitualmente no hereditaria, aunque se han descrito casos familiares de transmisión autosómica dominante. Se asocia con macroquistes y microquistes medulares, y puede aparecer de forma asimétrica y focal. Su frecuencia en la población general se estima entre 1:5.000 y 1:20.000 personas.

Habitualmente es asintomática, y las manifestaciones clínicas no suelen aparecer hasta los 40-60 años de edad. Clínicamente se manifiesta como hematuria (macroscópica o microscópica), infecciones urinarias de repetición o litiasis renal (15-20% de los casos). También puede detectarse un defecto de concentración con acidosis tubular distal (incompleta), hipercalciuria (30-50% de los casos) o nefrocalcinosis.

El diagnóstico se establece por urografía intravenosa, en la que se demuestra la dilatación de los túbulos.

Esta afección no requiere ningún tratamiento específico, dada su condición benigna, salvo el de sus posibles complicaciones. Debe mantenerse una ingesta alta de líquidos, y es importante realizar un adecuado manejo de la hipercalciuria, utilizando tiazidas si se considera oportuno.

1.2. Enfermedades renales quísticas hereditarias

1.2.1. Poliquistosis renal autosómica dominante

Se trata de una enfermedad de herencia autosómica dominante, es decir, cada hijo o hija de un progenitor afecto tiene el 50% de probabilidades de padecer la enfermedad. Su incidencia es de 1/400-1.000 nacimientos vivos, y es la enfermedad renal hereditaria más frecuente.

Existen dos genes causantes de la enfermedad. El gen *PKD1*, responsable del 85% de los casos, se halla en el brazo corto del cromosoma 16. Su transcripción permite la síntesis de la poliquistina 1, glucoproteína de membrana relacionada con la interacción intercelular y con la matriz intercelular. El segundo gen implicado se halla en el brazo largo del cromosoma 4 (*PKD2*). La proteína sintetizada por el gen *PKD2*, la poliquistina 2, es un canal de calcio. Ambas proteínas se localizan en los cilios primarios, presentes en casi todas las células del organismo. En realidad, todas las proteínas involucradas en enfermedades renales quísticas se localizan en estos orgánulos y se conocen actualmente como ciliopatías.

1.2.1.1. Manifestaciones renales (figura 1)

A medida que progresa la enfermedad, ambos riñones aumentan de tamaño, con una superficie irregular, y son palpables en la exploración abdominal. Los episodios de dolor en el flanco, a menudo asociados a hematuria macroscópica o microscópica, son frecuentes. A medida que la enfermedad progresa los pacientes sufren hipertensión arterial, que se correlaciona con el tamaño renal. Se postula en su etiopatogenia la activación del sistema renina-angiotensina por la creación de zonas isquémicas en el parénquima renal con el crecimiento de los quistes. De esta manera, y también como

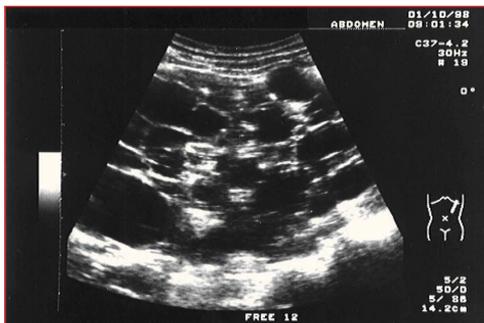


Figura 1

Ecografía renal de un paciente con poliquistosis renal autosómica dominante.

nefroprotección, se recomienda tratar a estos pacientes con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).

También se describen aumentos en la incidencia de infecciones del tracto urinario y litiasis renal. El análisis de la orina muestra proteinuria no importante (<200 mg/dl). El hematocrito suele ser elevado para el grado de insuficiencia renal, como expresión de un aumento de la síntesis de eritropoyetina.

Aunque la insuficiencia renal crónica terminal es la complicación más seria del paciente con poliquistosis renal autosómica dominante, sólo se produce en el 50% de los individuos afectados antes de la 6.^a década de la vida. Los pacientes con mutaciones en el gen *PKD1* tienen una edad media al inicio de la diálisis de 53 años, mientras que en los pacientes con mutaciones en el gen *PKD2* es de 74 años. Los factores relacionados con un peor pronóstico, además del *PKD1*, son: sexo masculino, edad temprana de presentación, hipertensión, episodios de hematuria macroscópica e infecciones del tracto urinario en varones.

1.2.1.2. Manifestaciones extrarrenales

Hasta en un 60% de los casos se observan quistes hepáticos, cuya incidencia se incrementa con la edad. La aparición de una enfermedad hepática masiva suele ser típica del sexo femenino, aunque es insólito que se vea afectada la función del órgano. Las manifestaciones clínicas secundarias a su presencia suelen limitarse a las derivadas de la afectación de espacio, aunque también pueden sobreinfectarse. Se ha descrito la presencia de quistes en páncreas, vías seminales y bazo, aunque sin trascendencia clínica. El 4-10% de los afectados presentan aneurismas cerebrales. Parece haber una agregación familiar de esta anomalía. La rotura de estos aneurismas es la complicación más grave que sufren estos pacientes.

1.2.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se establece, normalmente, por ecografía. Los criterios ecográficos son los siguientes:

- 15-39 años: 3 quistes o más, unilaterales o bilaterales.
- 40-59 años: 2 quistes o más en cada riñón
- 60 años o más: 4 quistes o más en cada riñón.

El hallazgo de menos de 2 quistes en pacientes con 40 años o más excluye la enfermedad. En pacientes menores de 15 años la ecografía es poco sensible.

Puede realizarse el diagnóstico genético si existe una indicación precisa (diagnóstico prenatal o preimplantacional, presintomático en jóvenes o en potenciales donantes de riñón). El diagnóstico más asequible es el análisis

de ligamiento. El estudio genético debe realizarse sobre varios individuos afectados y no afectados de la familia. En cuanto al diagnóstico directo (análisis de mutaciones), está poco extendido y resulta muy costoso.

No existe aún un tratamiento específico para la enfermedad, pero se espera conseguirlo a corto-medio plazo. Se están ensayando los antagonistas del receptor de la vasopresina, los inhibidores de mTOR y la somatostatina, entre otros fármacos.

1.2.2. Poliquistosis renal autosómica recesiva

La incidencia de la poliquistosis renal autosómica recesiva es de 1:20.000 nacimientos. Se presenta típicamente en la infancia, pero puede aparecer también en la niñez o en la adolescencia e incluso en edad adulta de forma menos grave. Siempre se asocia con fibrosis hepática, que puede ser más o menos sintomática, que puede llegar a provocar problemas graves de hipertensión portal que requieran descompresión portal o trasplante hepatorrenal. El gen causante de la enfermedad es el *PKHD1*, localizado en el brazo corto del cromosoma 6. La proteína para la que codifica, la fibroquistina/polioductina, se localiza en los cilios primarios, por lo que se trata de una ciliopatía.

El diagnóstico suele establecerse por las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos: los riñones aparecen aumentados de tamaño con microquistes (<3 mm) o con aspecto hiperecogénico global. La presentación perinatal típica incluye: oligoamnios, riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos, y escasa cantidad de orina en la vejiga.

La presentación clínica varía según predomine la afectación hepática o renal. Los casos más graves pueden detectarse desde la semana 24 de gestación, y su pronóstico es infausto. Los pacientes que sobreviven al primer mes de vida tienen una supervivencia del 80% a los 5 años. La insuficiencia renal se presenta, habitualmente, después de los 15 años de edad. En los pacientes que se diagnostican al nacer suele observarse una hipertensión arterial de difícil manejo.

Está indicado el estudio genético orientado al diagnóstico prenatal o preimplantacional. En ausencia de necropsia se recomienda realizar el diagnóstico directo mediante búsqueda de mutaciones en *PKHD1* debido a la complejidad del diagnóstico diferencial en niños vivos con la enfermedad (displasia renal, poliquistosis renal autosómica dominante, etc.).

1.2.3. Enfermedad de von Hippel-Lindau

Es una enfermedad autosómica dominante cuyo defecto genético son mutaciones en el gen *VHL* localizado en el cromosoma 3. Su incidencia es baja: 1:36.000 nacimientos.

La afectación orgánica es múltiple: se afectan los ojos (hemangioblastomas retinianos); el sistema nervioso central (hemangioblastomas cerebelosos y medulares); el páncreas (quistes y carcinomas de islotes); las glándulas suprarrenales (feocromocitomas que pueden ser bilaterales); el epidídimo (quistes o nódulos), y el riñón (quistes renales hasta en el 75% de los casos, cuyo principal riesgo es la malignización, 38-55%, que puede ser bilateral en el 60% de las ocasiones; sin embargo, es raro que dichos quistes se malignicen antes de los 20 años de edad, haciéndolo, normalmente, a partir de los 60 años).

Para prevenir estas importantes complicaciones, en los pacientes mayores de 20 años se debe realizar una ecografía anual y una TC con contraste si aquélla no es concluyente. También es importante realizar, regularmente, un estudio de imagen a los familiares portadores del gen responsable de la enfermedad.

Se puede establecer el diagnóstico genético directo mediante la búsqueda de mutaciones en el gen *VHL*.

1.2.4. Esclerosis tuberosa

Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que puede ser causada por mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*, localizados en los cromosomas 9 y 16, respectivamente.

Se caracteriza por el desarrollo de angiomiolipomas renales y hepáticos, angiofibromas faciales, nódulos de Könen en uñas, manchas acrómicas cutáneas, astrocitomas cerebrales, y lesiones corticales que condicionan epilepsia y retraso mental. En el riñón es más frecuente la aparición de angiomiolipomas (40-60% de los casos) que de quistes renales (18% de los casos).

Desde el punto de vista renal, su principal complicación es la hemorragia renal secundaria a angiomiolipomas.

Existe un síndrome de «genes contiguos» en el que se observa una deleción de *PKD1* y *TSC2*. Clínicamente aparece una esclerosis tuberosa con nefromegalia quística al nacer. El pronóstico renal es malo, con necesidad de diálisis en la 2.ª o 3.ª década de la vida.

1.2.5. Enfermedad quística medular

Es una enfermedad renal hereditaria autosómica dominante poco frecuente. Históricamente se la había considerado junto con la nefronoptosis como una misma entidad, pero actualmente la profundización en el conocimiento de las bases genéticas de estas enfermedades ha permitido discernir perfectamente entre las dos afecciones. Se conocen dos variantes de la enfer-

medad quística medular, con mutaciones localizadas en el cromosoma 1 (MCKD1) y en el cromosoma 16 (MCKD2). El primer gen no ha sido aún identificado, pero el gen causante de la MCKD2 es el *UMOD*. Dicho gen codifica para la proteína uromodulina, llamada también proteína de Tamm-Horsfall.

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por insuficiencia renal de muy lenta evolución (1,5-3 ml/min/año), de manera que puede detectarse una elevación de las cifras de creatinina ya en la adolescencia, sin llegar a la insuficiencia renal terminal hasta los 40-70 años. Típicamente el sedimento de orina es normal; sólo en fases algo avanzadas de insuficiencia renal suele aparecer cierto grado de proteinuria y microhematuria. La hiperuricemia es muy frecuente, aunque no todos los pacientes la presentan. Pueden haber o no episodios de gota. Los pacientes con enfermedad quística medular suelen mostrar un leve defecto de la concentración renal que puede condicionar poliuria y polidipsia. Es infrecuente la presencia de hipertensión en esta enfermedad, salvo en estadios avanzados de insuficiencia renal. No se observa aumento en la frecuencia de infecciones de orina ni en la presencia de litiasis. Los quistes en la zona medular no se encuentran en fases precoces de la enfermedad, y sólo a veces en fases avanzadas, por lo que no debería considerarse la presencia de quistes como criterio diagnóstico. La biopsia renal es muy inespecífica: se detecta fibrosis intersticial, atrofia tubular y, en fases avanzadas glomerulosclerosis. A menudo se diagnostica como nefritis familiar, nefroangiosclerosis o esclerosis glomerular. Ocasionalmente pueden observarse dilataciones quísticas en la unión corticomedular. Se conoce poco la enfermedad MCKD1, pero se cree que es básicamente como la MCKD2 salvo por una aparente menor prevalencia de hiperuricemia y gota.

Actualmente puede realizarse el diagnóstico genético de la MCKD2 mediante detección de mutaciones en el gen *UMOD*.

No existe, de momento, un tratamiento específico para la enfermedad. Se recomienda administrar alopurinol con el fin de disminuir el nivel de ácido úrico.

1.2.6. Nefronoptosis

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que constituye la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal en las primeras tres décadas de la vida. La insuficiencia renal se presenta a una edad media de 13 años. Los primeros síntomas suelen aparecer alrededor de los 6 años y consisten en poliuria, polidipsia, enuresis secundaria y anemia. Es muy típica la necesidad de beber durante el descanso nocturno. La ecografía muestra riñones de tamaño normal con ecogenicidad aumentada y quistes corticomedulares, y la histología renal la tríada característica: quistes corti-

comedulares, rotura de la membrana basal tubular y nefropatía tubulointersticial.

El espectro de la enfermedad es amplio. En las formas infantiles la insuficiencia renal crónica terminal aparece antes de los 3 años, y en la forma juvenil en las primeras 3 décadas de la vida. En más del 10% de los casos la nefronoptosis se asocia a afectación extrarrenal, degeneración retiniana (síndrome de Senior-Løken), aplasia del vermis cerebeloso (síndrome de Joubert), fibrosis hepática o epífisis en cono.

Se han identificado, hasta el momento, 9 genes causantes de la enfermedad (*NPHP1* a *NPHP9*). La delección de *NPHP1* en homocigosis da lugar al 21% de los casos de nefronoptosis, y los demás genes explican un 3% del resto de los casos. Dicha alteración genética es fácil de detectar mediante un estudio genético. Todas las proteínas para las que codifican estos genes se localizan en el cilio primario, por lo que se trata también de cilopatías.

No existe ningún tratamiento efectivo para la enfermedad, aunque los antagonistas del receptor de la vasopresina han demostrado ser efectivos en modelos animales.

2. NEFROPATÍAS HEREDITARIAS NO QUÍSTICAS

2.1. Síndrome de Alport

Es una enfermedad del colágeno en la que se afectan siempre los riñones, a menudo el oído y, ocasionalmente, el ojo. En el 85% de los casos se observa una herencia ligada al cromosoma X; el 15% presentan una herencia autosómica recesiva y hay casos descritos con herencia autosómica dominante. En la **figura 2** se representa el algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de síndrome de Alport.

No existe un tratamiento específico para los pacientes con enfermedad de Alport, debiendo manejarse adecuadamente todos los factores de progresión de la insuficiencia renal. Tras el trasplante renal, habitualmente la evolución es favorable, aunque en un bajo porcentaje de casos se pueden observar depósitos de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular por anticuerpos contra dicha membrana, con el desarrollo de una glomerulonefritis rápidamente progresiva y pérdida del injerto, fenómeno que se repite en un nuevo injerto.

Dado que ninguna de las características clínicas del síndrome es patognomónica, el diagnóstico debe sospecharse en toda nefropatía hereditaria con microhematuria, proteinuria e insuficiencia renal en varones, demostrando,

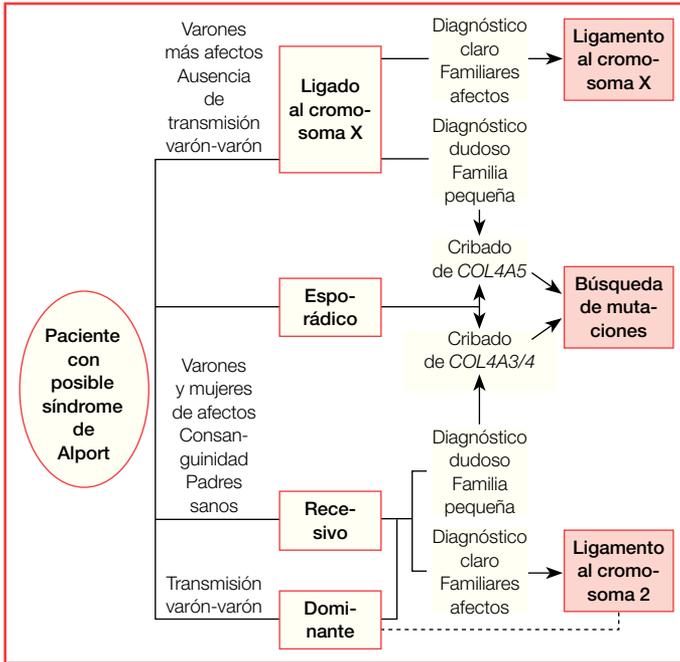


Figura 2
 Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de síndrome de Alport.

en la biopsia renal, las alteraciones propias de la enfermedad, especialmente mediante el análisis con microscopía electrónica.

Se puede realizar el estudio genético para el diagnóstico de la enfermedad en casos aislados, así como diagnóstico prenatal y preimplantacional. Todo ello es asequible para la forma ligada al cromosoma X y más complejo para las formas recesivas.

2.1.1. Enfermedad de Alport ligada al cromosoma X

Las mujeres son portadoras y cada hijo varón tiene el 50% de probabilidades de padecer la enfermedad. Un 20% de las mujeres están en diálisis a los 60 años, y aun llamándose portadoras presentan hematuria y a veces proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La enfermedad se debe a una mutación del gen *COL4A5*, localizado en el brazo largo del cromosoma X, que codifica la síntesis de la cadena $\alpha 5$ de colágeno tipo IV.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de hematuria microscópica desde los primeros años de vida. La proteinuria, discreta al inicio de la enfermedad, aumenta con los años, y un 40% de los varones desarrolla proteinuria de rango nefrótico, lo que empeora el pronóstico.

El ritmo de progresión hacia la insuficiencia renal crónica terminal depende del sexo (mucho más grave en varones) y de factores genéticos, siendo similar dentro de una misma familia. La insuficiencia renal crónica terminal se alcanza, por lo general, entre los 15 y los 30 años de edad.

La alteración auditiva propia de la enfermedad es una sordera neurosensorial bilateral para sonidos agudos (frecuencia: 4.000-8.000 Hz). Se establece en la adolescencia y no progresa a sordera, pero es frecuente la necesidad de utilizar audífonos. Las alteraciones oculares aparecen en el 15-40% de los casos, y pueden afectar a córnea, cristalino y retina (catarata, esfero-faquia, miopía, retinitis pigmentaria), pero es el lenticono bilateral la única lesión patognomónica.

Las lesiones histológicas son inespecíficas al microscopio óptico: aumento de la matriz mesangial, áreas de proliferación segmentaria, engrosamiento capsular y lesiones de glomerulosclerosis segmentaria y focal. Las alteraciones tubulointersticiales son más precoces y, aunque es habitual la presencia de células espumosas, de origen y significado inciertos, no es un dato patognomónico de la enfermedad. La microscopia electrónica es altamente sugestiva de la enfermedad ante la presencia de laminación, engrosamientos y adelgazamientos de la membrana basal glomerular.

2.1.2. Enfermedad de Alport ligada al cromosoma X con leiomiomatosis difusa

Es un síndrome de «genes contiguos» causado por una delección del extremo 5' del gen *COL4A5* que afecta, también, al gen *COL4A6*. Se caracteriza por presentar, además del síndrome de Alport, leiomiomatosis genital, uterina y esofágica. En las mujeres cursa con leiomiomatosis de la misma gravedad que en los varones, pero con menos lesión renal.

2.1.3. Enfermedad de Alport con herencia autosómica recesiva

Se caracteriza por afectar por un igual a varones y mujeres. La clínica es superponible a la de la enfermedad de Alport ligada al cromosoma X. La alteración molecular se sitúa en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, que codifican las cadenas $\alpha 3$ y $\alpha 4$ del colágeno tipo IV.

2.1.4. Enfermedad de Alport con herencia autosómica dominante

Representa menos del 5% de los casos de síndrome de Alport. Se corresponde con la nefropatía del colágeno IV ($\alpha 3$ - $\alpha 4$). Estos pacientes son, en realidad, portadores del síndrome de Alport recesivo. En caso de progresar

a insuficiencia renal crónica terminal, lo hacen en edades avanzadas de la vida.

2.2. Nefropatía del colágeno IV

El término «nefropatía del colágeno IV ($\alpha3\text{-}\alpha4$)» permite agrupar las alteraciones previamente conocidas como hematuria familiar benigna, síndrome de Alport autosómico dominante y portadores del síndrome de Alport autosómico recesivo en un único concepto clínico y molecular. Las tres alteraciones están causadas por mutaciones en los genes *COL4A3* o *COL4A4*. Así pues, esta nefropatía se caracteriza por tener un patrón de herencia autosómico dominante y por un espectro clínico que va desde la microhematuria con o sin proteinuria hasta la insuficiencia renal crónica terminal en edades medias o avanzadas de la vida.

2.3. Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry se debe a un error innato del metabolismo producido por mutaciones del gen de la α -galactosidasa, situado en el brazo largo del cromosoma X. El déficit de enzima produce acumulación de glucosíngolipidos (globotriaosilceramida [Gb3]) en los lisosomas, que afecta a diferentes tejidos, entre ellos el riñón.

La afectación renal es frecuente en varones, y menos intensa en mujeres.

El depósito de esfingofosfolípidos en las células renales, tanto endoteliales como epiteliales (podocitos) y tubulares, produce alteración de la función tubular, habitualmente asintomática; proteinuria de aparición precoz y que puede alcanzar rangos elevados, e insuficiencia renal progresiva.

Los pacientes suelen desarrollar insuficiencia renal crónica terminal en la 4.ª década de la vida, en ausencia de tratamiento.

El análisis histológico demuestra la presencia de cuerpos intracelulares densos, redondeados, de diferente tamaño y estructura laminar (figuras de mielina) en la microscopía electrónica. La microscopía óptica muestra células espumosas y, en fases avanzadas, esclerosis progresiva.

Otras manifestaciones de la enfermedad dependen del lugar de depósito de la Gb3: pueden ser cutáneas (angioqueratomas de diferentes tamaños que se localizan en abdomen, glúteos, caderas, genitales y muslos); corneales (opacidad corneal [córnea verticilata]); cardíacas (hipertrofia ventricular izquierda); neurológicas (neuropatía autonómica, enfermedad vascular cerebral y crisis de dolor lancinante precipitadas por el ejercicio o los cambios de temperatura) y cardiovasculares (miocardiopatía hipertrófica y cardiopatía isquémica).

Desde 2001 existe tratamiento de reemplazamiento enzimático para esta enfermedad, mediante la administración de agalsidasa α o β por vía intravenosa cada 2 semanas. El tratamiento precoz previene las complicaciones de la enfermedad al evitar el depósito de Gb3 en los tejidos.

3. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
- Fervenza FC, Torra R, Warnock DG. **Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease.** *Biologics* 2008;2(4):823-43.
- Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009;60:321-37.
- Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1210-5.
- Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):23-35.
- Kashtan C, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1445-63.
- 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.
- Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009;76(2):149-68.