



## Editorial

# Utilidad de una consulta de enfermedades renales hereditarias: un enfoque diferente basado en el árbol genealógico

## Utility of a consultation on hereditary kidney diseases: A different approach based on the family tree

Víctor Martínez Jiménez\*, Fernanda Ramos Carrasco, Concepción Alcázar Fajardo y Juan B. Cabezuelo Romero

Servicio de Nefrología, Hospital Reina Sofía, Murcia, España

Las enfermedades renales hereditarias (ERH) son un grupo heterogéneo de nefropatías que constituyen entre el 10 y el 15% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo (TRS), e incluso podría ser mayor en la población pediátrica<sup>1</sup>. Las ERH precisan un enfoque diagnóstico diferente al resto de las nefropatías, ya que su patogenia se debe a una mutación. No solo estudiamos a pacientes aislados, sino a la familia como una entidad, por lo que es necesario realizar un árbol genealógico detallando todos los familiares, tanto enfermos como sanos.

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), debida a mutación en los genes PKD1 o PKD2<sup>2</sup> es la nefropatía hereditaria más frecuente y causa del 6 al 10% de los pacientes en TRS. Se caracteriza por el crecimiento de quistes renales que conduce a un deterioro de la función renal hasta precisar TRS<sup>3</sup>. Además se asocia con otras manifestaciones: hipertensión arterial (HTA)<sup>4</sup>, poliquistosis hepática, aneurismas cerebrales o valvulopatías<sup>5</sup>. El síndrome de Alport (SA) se clasifica según el patrón de herencia: 85% ligado al cromosoma X por mutación en COL4A5<sup>6</sup> y 15% autosómico recesivo por mutación en COL4A3 o COL4A4<sup>7</sup>. En SA la alteración de la membrana basal glomerular provoca microhematuria, proteinuria y ERC progresiva, que puede asociarse con alteraciones oculares e hipoacusia<sup>8</sup>. La microhematuria familiar benigna (MFB), que puede afectar hasta al 1% de la población, tiene una

patogenia común al SA recesivo<sup>9</sup>. Las tubulopatías son otro grupo de ERH, en el que la mutación de una proteína implicada en la reabsorción tubular favorece que determinados iones se excreten por la orina<sup>10</sup>. Además, existen otros síndromes hereditarios con nefropatía en un contexto de importante afectación multiorgánica como esclerosis tuberosa<sup>11</sup> o síndrome de Bardet-Biedt<sup>12</sup>.

Nuestro objetivo fue crear una consulta monográfica para el seguimiento de pacientes con ERH. Estas enfermedades suelen ser poco prevalentes, por lo que se precisa agruparlas en una consulta seguida por el mismo facultativo para aumentar su experiencia clínica. A continuación, presentamos los pasos que hemos seguido, las dificultades que se han planteado y nuestros resultados tras 3 años de seguimiento.

### Diseño del estudio y selección de pacientes

En febrero de 2012 se creó una consulta monográfica para el seguimiento de pacientes con ERH en nuestro servicio, que abarca una población de casi 300.000 habitantes y con aproximadamente 1.500 visitas al año en consultas externas. Nuestro hospital es de tercer nivel. Se incluyó a pacientes con nefropatía y antecedentes familiares con alta probabilidad

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [victormj80@gmail.com](mailto:victormj80@gmail.com) (V. Martínez Jiménez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.015>

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

clínica de ERH o con un estudio genético positivo. Fueron excluidos con un filtrado glomerular inferior a 25 ml/min.

Los pacientes se remitieron desde Atención Primaria, Nefropediatría, otras consultas de Nefrología y por otros especialistas a una consulta específica de ERH seguida por el mismo nefrólogo. Desde esta consulta se dieron altas si se descartaba ERH y se incluyó a los familiares con nefropatía tras la realización de un cuidadoso cribado. El seguimiento se realizó durante 3 años. Finalizó el estudio en enero de 2015 (fig. 1).

A todos los pacientes se les realizó analítica de sangre y orina, ecografía renal, medición de tensión arterial y árbol genealógico, en el que se recogió parentesco con caso índice, familiares sanos o con nefropatía (microhematuria, proteinuria, quistes renales, enfermedad renal crónica o si precisaron TRS). Con estos datos se establecieron 3 patrones clínicos básicos: tubulointersticial, subdividido en quístico (enfermedades quísticas por diagnóstico ecográfico) o tubulopatías (alteraciones iónicas por aumento de excreción urinaria), glomerular (proteinuria o microhematuria) o síndromes (nefropatía en un contexto de importante alteración multiorgánica). Los patrones clínicos junto con el patrón de herencia (autosómica dominante [AD], autosómica recesiva [AR] y ligada al cromosoma X [LX]), orientaron hacia un diagnóstico clínico de sospecha inicial en cada paciente (fig. 1).

Al final del estudio, se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, realización de biopsia renal o estudio genético, servicios que derivaron al paciente a la consulta de ERH, existencia de diagnóstico previo, seguimiento por otros especialistas a causa de su ERH, realización de un cribado familiar completo, HTA, tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina, diabetes mellitus, dislipidemia y si era fumador.

En la PQRAD, no hubo ningún radiólogo asignado específicamente para analizar los datos ecográficos: tamaño renal medido en centímetros, descripción de riñones normales o grandes y presencia de quistes hepáticos. La microhematuria familiar (MF) se definió como microhematuria en el paciente y en, al menos, otro familiar, habiendo descartado otras causas con estudio inmunológico, serológico y litiásico. Dentro de la MF se incluyeron: SA por diagnóstico genético o histológico compatible y nefropatía IgA familiar por biopsia renal con antecedentes familiares positivos. En este grupo, las audiometrías realizadas fueron valoradas por el otorrino como normales o con hipoacusia.

De los 177 pacientes seguidos en la consulta de ERH, 73 eran hombres (41,2%) y 104 mujeres (58,8%). La edad media fue: 43,13 ± 15,20 (14-84) años. Se realizó árbol genealógico a todos los pacientes; el cribado familiar fue completo en 81 pacientes (45,8%) e incompleto en 96 (54,2%) debido a fallecimiento o

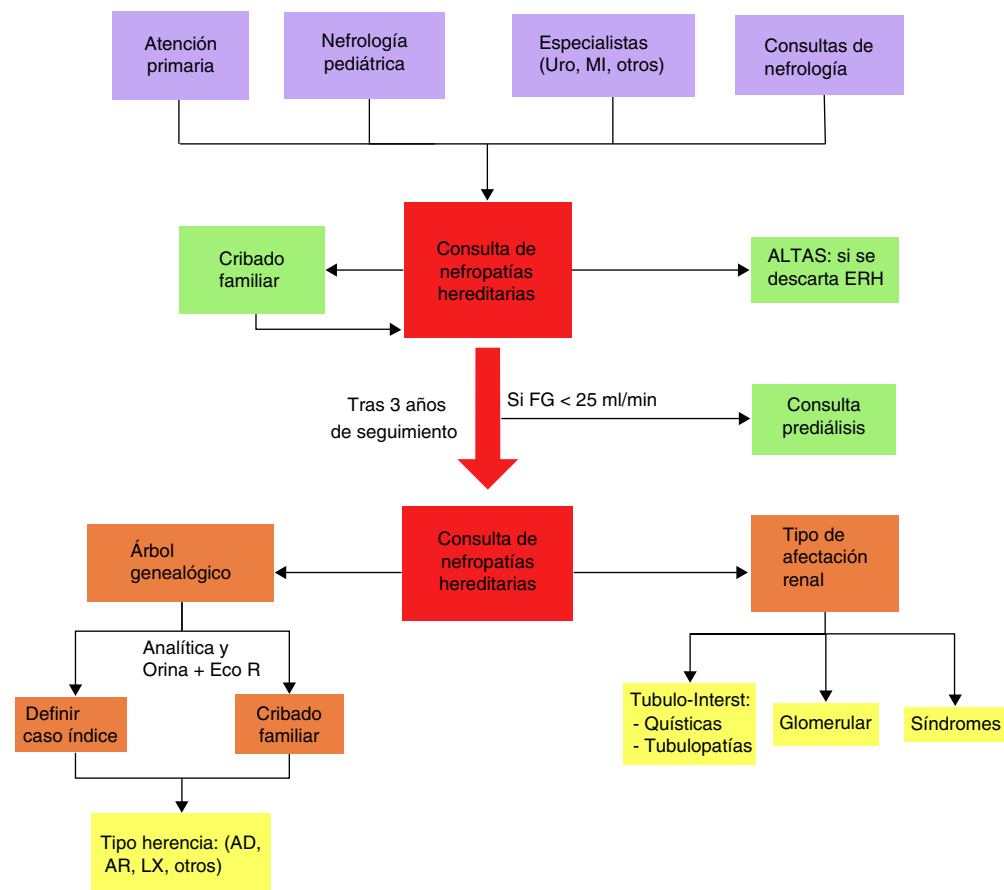
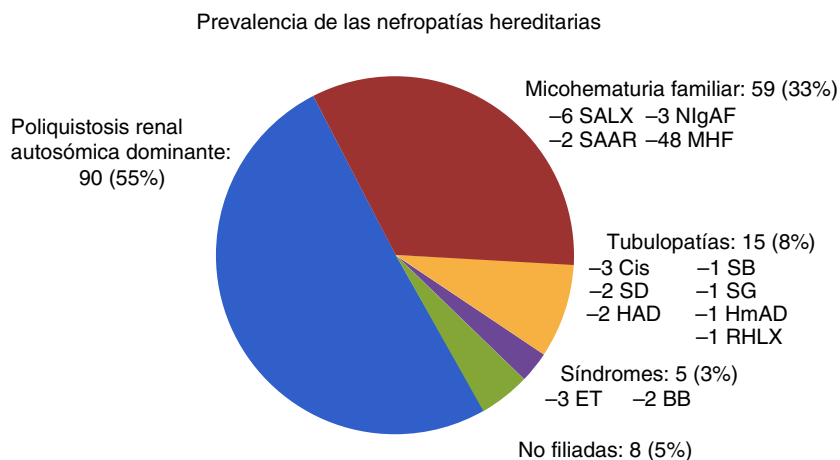


Figura 1 – Planificación de la Consulta de Enfermedades Renales Hereditarias.

AD: autosómica dominante; AR: autosómico recesivo; Eco R: ecografía renal; ERH: enfermedades renales hereditarias; FG: filtrado glomerular; LX: ligado al cromosoma X; ME: Medicina Interna; Tubulo-Interst: tubulointersticial; Uro: urología.



**Figura 2 - Prevalencia de las nefropatías hereditarias al final del estudio (número de pacientes y porcentaje).**

**BB:** síndrome de Bardel-Bieldt; **Cis:** cistinuria; **ET:** esclerosis tuberosa; **HAD:** hipocalcemia autosómica dominante; **HmAD:** hipomagnesemia autosómica dominante; **MHF:** microhematuria familiar; **NlgAF:** nefropatía IgA familiar; **RHLX:** raquitismo hipofosfatémico ligado a X; **SAAR:** síndrome de Alport autosómico recesivo; **SALX:** síndrome de Alport ligado a X; **SB:** síndrome de Bartter; **SD:** síndrome de Dent; **SG:** síndrome de Gitelman.

negativa de los familiares. Un total de 117 pacientes (66,1%) tenían algún familiar en TRS. Respecto a los patrones de herencia: AD en 143 (80,1%), AR en 16 (9%), LX en 11 (6,2%) y no filiado en 7 (4%). El estudio genético se solicitó en 34 casos; fue positivo en 21 (61,8%). De las 8 biopsias renales realizadas, solo 3 fueron diagnósticas por nefropatía IgA y en el resto, normales. En la [figura 2](#) se recoge la prevalencia de ERH de nuestra consulta.

La procedencia de los pacientes seguidos en consultas de ERH fue: 61 (34,5%) de Atención Primaria, 14 (7,9%) de Nefropediatría, 51 (28,8%) de otras consultas de Nefrología, 17 (9,6%) por otros especialistas, principalmente Urología y Medicina Interna, y 34 (19,2%) por el cribado familiar realizado desde la consulta de ERH. Solo 73 pacientes (41,2%) estaban diagnosticados antes de ser derivados a nuestra consulta.

Un total de 49 pacientes (27,7%) eran seguidos por otros especialistas debido a alteraciones derivadas de su ERH: 19 por Urología, debido a litiasis, infecciones urinarias de repetición o quistes complicados; 11 pacientes por Otorrino debido a hipoacusia; 5 por Cardiología por cardiopatía isquémica e insuficiencia mitral; 4 pacientes por Digestivo por poliquistosis hepática masiva o diverticulosis.

Al analizar los factores de riesgo cardiovascular, 94 pacientes (53,1%) eran hipertensos, 15 (8,5%) diabéticos, 58 (32,8%) dislipémicos y 42 (23,7%) fumadores. Además, 104 pacientes (58,8%) estaban tratados con inhibidores del sistema renina angiotensina.

Los datos ecográficos en el grupo con PQRAD fueron: 49 pacientes (54,44%) tenían quistes hepáticos y solo en 45 (50%) se midió el tamaño renal, aunque en todos se definió si los riñones eran normales o grandes. Las audiometrías se realizaron en el grupo con MF en 45 pacientes (75%), de ellos tuvieron hipoacusia 26 y solo 13 fueron informadas por el otorrino.

La mayoría de los pacientes fueron derivados a nuestra consulta por sospecha de ERH, al presentar nefropatía y tener algún familiar en TRS, aunque casi el 60% no tenían un diagnóstico inicial hecho. Para establecer un diagnóstico clínico,

nuestra principal herramienta no fue el estudio genético, sino el árbol genealógico. Además de estudiar al paciente, es fundamental realizar un exhaustivo cribado familiar, con analítica y ecografía renal, diferenciando entre sanos o con nefropatía para identificar el tipo de herencia y el patrón clínico. Sin embargo, en la mitad de los casos el cribado familiar fue incompleto debido a negativa o fallecimiento de algunos miembros de la familia.

Es importante un correcto diagnóstico de ERH para controlar los factores de progresión, establecer un enfoque multidisciplinar, registrar adecuadamente, ofrecer consejo genético y, en algunos casos, iniciar el tratamiento correspondiente, como el reemplazamiento enzimático en la enfermedad de Fabry<sup>13</sup> o everolimus en la esclerosis tuberosa<sup>14</sup>. Sin embargo, hay nefropatías familiares no filiadas o con presentación clínica muy atípica, objeto de proyectos de investigación, donde se necesita la colaboración interhospitalaria para crear una red nacional que aumente el número de pacientes con estas enfermedades poco prevalentes. Las nuevas técnicas de genómica de secuenciación masiva (*next generation sequencing*) están contribuyendo a la evolución y la optimización del diagnóstico de ERH<sup>15</sup>.

Coincidiendo con nuestros datos, PQRAD es la nefropatía hereditaria más frecuente. La ecografía es la técnica de elección para el diagnóstico, seguimiento y el despistaje de PQRAD en los familiares de primer grado<sup>16</sup>. El volumen renal es el mejor predictor de progresión de la enfermedad<sup>17</sup>, sin embargo, en nuestro estudio radiológico, en la mitad de los casos, no se valoró el tamaño renal de forma precisa. Además, la ecografía es necesaria para diagnosticar quistes hepáticos, la manifestación extrarrenal más frecuente de PQRAD<sup>2</sup>. Es fundamental la concienciación y realizar las pruebas de imagen por un mismo facultativo entrenado en estas enfermedades.

Clínicamente es difícil diferenciar entre MFB, portadoras del SA e IgA familiar, ya que pueden cursar con el mismo patrón glomerular<sup>18</sup>. Aunque en nuestro estudio se agruparon

conjuntamente como MF, debemos realizar un diagnóstico definitivo. El primer paso para el diagnóstico diferencial es el patrón de herencia: AD en la MFB, AR o LX en SA y una herencia poligénica en IgA familiar (aunque están investigándose los genes implicados)<sup>19</sup>. El diagnóstico definitivo del SA se realiza por el hallazgo de una membrana basal glomerular desestructurada en la microscopia electrónica o de una mutación patogénica en COL4A5 en Alport LX, o 2 mutaciones patogénicas en COL4A3 o COL4A4 en Alport AR; mientras que en MFB solo existiría una mutación en COL4A3/COL4A4<sup>9</sup>.

Existen alteraciones multiorgánicas características asociadas a determinadas ERH que pueden ayudar a identificarlas, siendo fundamental un enfoque multidisciplinar. El nefrólogo, muchas veces, se convierte en el coordinador del resto de las especialidades. Los pacientes deben ser seguidos por un mismo facultativo con experiencia, para que estas enfermedades poco prevalentes no pasen desapercibidas. Ante la sospecha de SA, es necesario realizar una audiometría para descartar hipoacusia bilateral para altas frecuencias (2.000-8.000 Hz)<sup>8</sup>. Al revisar las audiometrías, observamos que la hipoacusia solo se diagnosticó en la mitad de los casos, al considerarse normal cuando el defecto era leve: este es un factor de confusión. Otro problema añadido es la transición desde Pediatría a Nefrología de adultos, en una etapa tan conflictiva como la adolescencia, cuando el paciente puede llegar a negar su enfermedad y rechazar el tratamiento crónico<sup>20</sup>.

Existen una serie de factores que aceleran el deterioro de la función renal y debemos controlarlos para frenar su progresión<sup>21</sup>. Los factores de progresión de PQRAD son: genéticos (la mutación PKD1 tiene un peor pronóstico que la PKD2), volumen renal, HTA<sup>5</sup>, proteinuria, incapacidad de concentración urinaria o hiperuricemia<sup>22</sup>. Los factores de progresión del SA son: tipo de mutación (son más graves las de tipo truncante), proteinuria, hipoacusia y episodios de macrohematuria<sup>23</sup>. Los inhibidores del sistema de renina angiotensina son un tratamiento de primera elección al controlar HTA y disminuir la proteinuria, y retrasar el deterioro de la función renal tanto en PQRAD<sup>24</sup> como en SA<sup>25</sup>.

En conclusión, es necesaria la creación de una consulta de ERH en la que este tipo de nefropatías sean seguidas por un mismo facultativo para un adecuado enfoque diagnóstico y multidisciplinar, el control de los factores de progresión y la colaboración interhospitalaria que contribuya al avance diagnóstico y terapéutico de este campo en continua evolución. Hay que destacar la importancia de elaborar un completo árbol genealógico para clasificar el patrón de herencia (AD, AR o LX) y el tipo de lesión renal (quística, tubular, glomerular o sindrómica), que, a diferencia del diagnóstico genético, está disponible en todos los hospitales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(3):363-73.
- Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. Spanish Working Group of Inherited Kidney Disease. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29Suppl4:95-105.
- Harris PC. 2008 Homer W. Smith Award: Insights into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1188-98.
- Martínez V, Comas J, Arcos E, Díaz JM, Muray S, Cabezuolo J, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: A 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol.* 2013;14:186.
- Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17:173-80.
- Wang Y, Sivakumar V, Mohammad M, Colville D, Storey H, Flinter F, et al. Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(3):391-6.
- Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):1945-54.
- Savige J, Gregory G, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:364-75.
- Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano F, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: From familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int.* 2002;61:1947-56.
- Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1923-42.
- Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:255-65.
- Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: Results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36(6):437-46.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001;345-9.
- Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, Frost MD, Kuperman RA, Bebin EM, et al. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: Subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(6):1203-10.
- Liapis H. Renal Pathology: SC23-1 Role of next generation sequencing (NGS) in the diagnosis of hereditary renal disease. *Pathology.* 2014;46 Suppl 2:S39-40.
- O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, Grantham JJ, Chapman AB, Guay-Woodford LM, et al. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: The Consortium of the Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis.* 2005;46(6):1058-64.
- Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: A longitudinal study. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1127-34.

18. Gale DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(8):1183-93.
19. Bertinetto FE, Calafell F, Roggero S, Chidichimo R, Garino E, Marcuccio C, et al. Search for genetic association between IgA nephropathy and candidate genes selected by function or by gene mapping at loci IGAN2 and IGAN3. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2328-37.
20. Rosenkranz K, Bonzel K, Bulla M, Michalk D, Offner G, Reichwald-Klugger E, et al. Psychosocial adaptation of children and adolescents with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1993;6:459-63.
21. Helal I, Reed B, Schrier RW. Emergent early markers of renal progression in autosomal dominant polycystic kidney disease patients: Implications for prevention and treatment. *Am J Nephrol.* 2012;36:162-7.
22. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF, et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:640-7.
23. Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:24-37.
24. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone MD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2255-66.
25. Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B, Tonshoff B, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 2012;81:494-501.