

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

24

ENFERMEDAD RENAL POLIQUISTICA AUTOSOMICA DOMINANTE

Capítulo

24

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSOMICA DOMINANTE

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSOMICA DOMINANTE

JHON SERNA FLÓREZ*

* MD especialista en Medicina Interna, Nefrología,
Cuidado Crítico y Epidemiología
Profesor asistente Programa de Medicina,
Universidad del Quindío

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal poliquística hace parte del grupo de enfermedades quísticas renales, que pueden ser de etiología congénita o adquirida, generalmente originadas a nivel tubular, presentándose en diferentes etapas de la vida, con diferentes grados de penetrancia y en ocasiones asociado a manifestaciones multisistémicas. Es una enfermedad con variabilidad inter e intrafamiliar, con un aumento progresivo en los últimos años en el conocimiento de sus bases genéticas, moleculares y celulares, con el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de este tipo de patologías se encuentra con mayor frecuencia la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD por sus siglas en inglés: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) afectando a 1 de cada 500 a 1000 nacidos vivos, ocasiona el 5-10% de casos de enfermedad renal crónica en países desarrollados, siendo la tercera causa de enfermedad renal crónica (ERC) terminal después de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus.

La ADPKD es la forma más común de enfermedad genética renal, se caracteriza por la presencia de quistes renales bilaterales que distorsionan la anatomía renal, además de formaciones quísticas en otros órganos (hígado, páncreas, vesículas seminales, bazo y meninges), hipertensión arterial, aneurismas (cerebrales, aórticos torácicos), prolapso de válvula mitral, enfermedad diverticular y hernias ventrales e inguinales.

3. ETIOLOGÍA

El estudio de ésta enfermedad con base en la genética humana, estudios en animales, biología celular y estudios bioquímicos ha permitido determinar mutaciones en 2 genes: PKD1 (cromosoma 16p13.3) que se encuentra en el 85% de las familias y PKD2 (cromosoma 4q21) en el 15% restante.

Las familias con mutaciones en el PKD1 tienen tendencia a presentar manifestaciones clínicas más severas, pero con una gran variabilidad inter e intrafamiliar, con presentación de ERC terminal en promedio a los 53 años; mientras que aquellos con mutaciones en PKD2 tienen una tendencia de desarrollo de ERC terminal a la edad de 72 años.

4. PATOGENIA

El PKD1 codifica proteínas como la policistina 1 (PC1) compuesta de 4302 aminoácidos (aa), y el PKD2 con la policistina 2 (PC2) compuesta de 968 aa, presentes en la membrana de la célula epitelial tubular; estas dos

proteínas se encuentran en los cilios primarios de la célula epitelial tubular y regulan la entrada del calcio (Ca) a la célula.

Al disminuir los niveles de la PC, se altera la homeostasis de Ca intracelular, disminuyéndose su liberación, inactivación de la adenilciclasa 6 y activación de la fosfodiesterasa, conllevando a la acumulación de AMP cíclico (AMPC), que se encuentra aumentado en el líquido de los quistes renales de modelos animales de enfermedad renal poliquística, favoreciendo así la proliferación celular y por consiguiente la formación de quistes. También se ha encontrado que la proteína mTOR (por sus siglas en inglés: mammalian target of rapamycin) se encuentra activada en el epitelio quístico, y así podría favorecer la proliferación de los quistes renales. Estudios experimentales en modelos de roedores con enfermedad renal poliquística han mostrado una disminución en la proliferación de los quistes cuando se utiliza rapamicina. Evidencia reciente indica que la sola disminución y no una ausencia de la PC por debajo de un nivel crítico, es suficiente para determinar la formación de quistes renales.

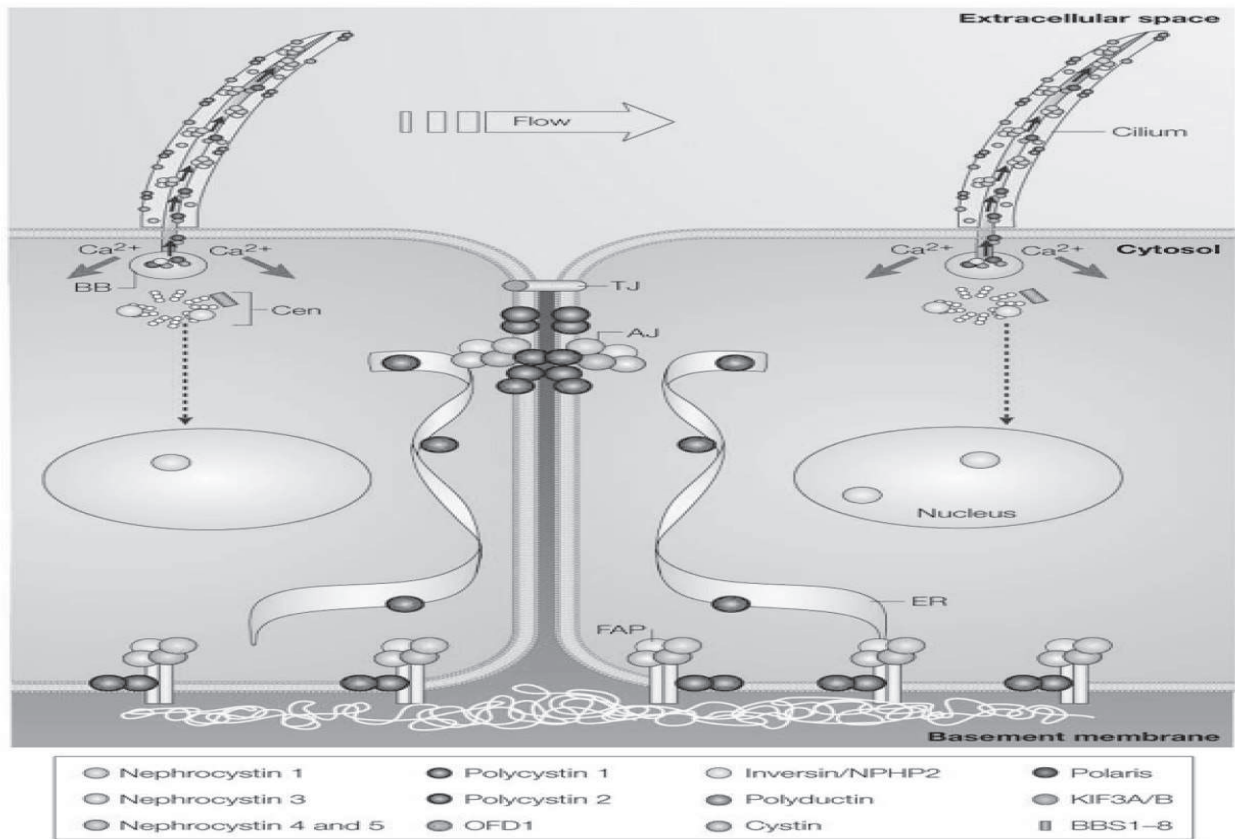
5. DIAGNÓSTICO

La ADPKD es típicamente una enfermedad de inicio en la edad adulta, caracterizada por el desarrollo progresivo de quistes renales en forma bilateral y aumento en el tamaño del riñón, ésta deformación a menudo resulta en deterioro de la función renal y ERC terminal. La función renal permanece normal durante varias décadas, pero al iniciarse el deterioro se hace a una velocidad de 4.4 a 5.9 cc/min/año. En una población general de pacientes con ADPKD la edad promedio de manifestación de la enfermedad es de 59 años, con factores asociados de mayor deterioro de la enfermedad como el inicio temprano de hipertensión y hematuria macroscópica.

El estudio diagnóstico en pacientes con antecedente familiar se inicia con métodos radiológicos, siendo la ecografía renal el más utilizado por su bajo costo y seguridad; aunque en pacientes jóvenes con ADPKD que se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad, puede no llegar a ser evidente la presencia de quistes

Capítulo 24

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSOMICA DOMINANTE



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

Figura 1. Localización subcelular de las cistoproteínas. Tomado de Humanpath.com

renales pues escapan a la detección ecográfica. En 1994 el doctor Ravine y sus colaboradores publicaron en la revista *Lancet*, los siguientes criterios diagnósticos para pacientes con factor de riesgo (antecedente familiar) para ADPKD.

Edad	Hallazgo ecográfico
15 – 29 años	2 quistes uni o bilaterales
30 – 59 años	≥ 2 quistes por riñón
≥ 60 años	≥ 4 quistes por riñón

Sin embargo, debido al aumento de falsos negativos en pacientes evaluados con los criterios de Ravine, recientemente el doctor Pei y sus colaboradores publicaron un estudio estableciendo los nuevos criterios diagnósticos para la ADPKD.

Edad	Hallazgo ecográfico	VPP	Sensibilidad
15 – 39 años	≥ 3 quistes uni o bilaterales	100%	15 – 29 años: 81,7% 30 – 39 años: 95,5%
40 – 59 años	≥ 2 quistes por riñón	100%	90%
≥ 60 años	≥ 4 quistes por riñón	100%	100%

VPP: valor predictivo positivo

En pacientes menores de 30 años con riesgo de tener la enfermedad el valor predictivo negativo (VPN) de la ecografía es del 90,8%, es decir el 10% de los pacientes con ADPKD pueden tener la enfermedad y el estudio ser negativo. Cuando los estudios radiológicos son equívocos, puede acudir a la evaluación genética, con el fin de determinar la presencia de la enfermedad en pacientes jóvenes en quienes es necesario el diagnóstico para donantes intrafamiliares, haciéndose por estudio de DNA directo o análisis por enlace.

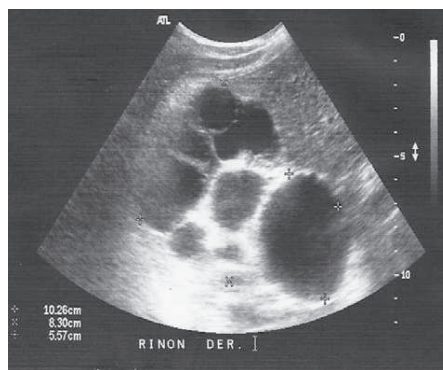
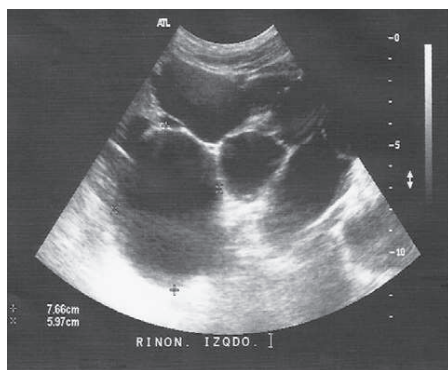


Figura 2. Riñones poliquísticos visualizados en ecografía

B. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la ADPKD pueden ser múltiples, originadas como manifestaciones del compromiso renal directo y extrarenales producto de la presencia de la enfermedad en otros órganos.

B.1 MANIFESTACIONES RENALES

Son producto directo del aumento del número y tamaño de los quistes, la progresión en el tiempo y de acuerdo al aumento de peso del órgano, pueden predecir el deterioro de la función renal.

A. Anomalías de función. Las alteraciones funcionales más frecuentes son:

- Incapacidad de concentrar la orina
- pH urinario bajo
- Hipocitruuria y predisposición a la formación de cálculos
- Proteinuria leve a moderada (estadios avanzados)

B. Hipertensión arterial. Aproximadamente 50% de los pacientes con ADPKD entre los 20 y 30 años tienen HTA, que inicia en promedio entre los 30 y 34 años. En los pacientes con PKD1 la prevalencia aumenta casi al 100% en quienes tienen ERC terminal, acompañado por reducción del flujo sanguíneo renal, aumento de la fracción de filtración, y mal manejo del sodio por parte del riñón.

Las causas de la HTA en pacientes con ADPKD son disfunción endotelial y vascular, dadas por la disminución en la expresión de PC y aumento progresivo en el tamaño de los quistes renales, que podrían originar isquemia renal y activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), que a su vez ha sido implicado en el aumento en el tamaño de los quistes; se presenta entonces un círculo vicioso de HTA - Aumento de quistes - SRAA. A nivel endotelial existe una alteración en la respuesta vasodilatadora, probablemente por disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa.

Es común encontrar en los pacientes con ADPKD, desaparición temprana de los deep nocturnos, aumento de

la masa ventricular izquierda, prolapso de válvula mitral, engrosamiento de la capa íntima y media de las arterias carótidas, respecto a la población general.

C. Dolor. Se presenta en el 60% de los pacientes, este puede ser ocasionado por:

- Ruptura de quistes con hematuria macroscópica, generalmente desaparece en un lapso de 7 días.
- Litiasis renal, hasta un 20% de los pacientes pueden tener cálculos renales, compuestos principalmente por ácido úrico y oxalato de calcio.
- Infección urinaria

D. Insuficiencia renal. La edad media de presentación de la falla renal es de 54 años, la cual es una década antes que la población general con una propor-

ción de hombres y mujeres sensiblemente igual, con una menor mortalidad en grupo control no diabético de acuerdo a los datos suministrados por el sistema renal americano, pero con peor pronóstico en aquellos pacientes con compromiso quístico hepático. Los factores asociados con mayor deterioro de la función renal son:

- Defecto PKD1
- Inicio de la enfermedad antes de los 30 años
- HTA antes de los 35 años
- Hematuria antes de los 30 años
- Hiperlipidemia
- Tabaquismo

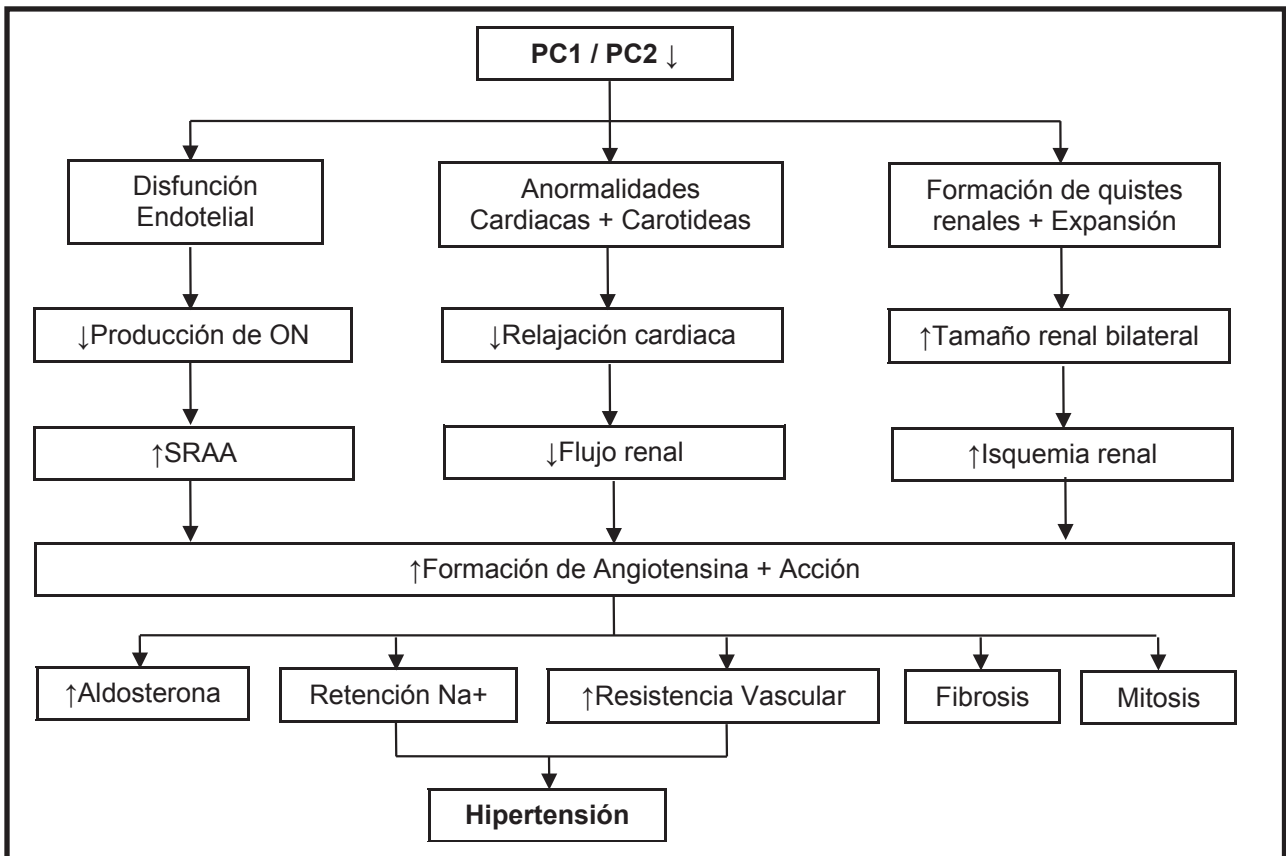


Figura 3. Modelo propuesto para la patogénesis de la HTA en ADPKD.

6.2 MANIFESTACIONES EXTRA RENALES

El compromiso extrarenal se observa en ambos tipos de la enfermedad, con amplia variabilidad intrafamiliar en la presentación e intensidad de las manifestaciones extrarenales.

A. Enfermedad hepática poliquística. Es la anomalía extrarenal más frecuente, su frecuencia aumenta con la edad, es más común en el género femenino, probablemente por la presencia de estrógenos y puede presentarse como una enfermedad diferente sin presencia de quistes renales.

Las manifestaciones clínicas son dadas en general por el tamaño de los quistes y pueden ir desde dolor lumbar, reflujo gastroesofágico, hasta compresión de la vena cava inferior, vena porta o del conducto biliar generando ictericia obstructiva. Estas lesiones quísticas pueden sangrar o infectarse como las localizadas a nivel renal, generalmente por enterobacterias asociándose a leucocitosis, picos febriles y dolor.

B. Compromiso Vascular. En el tamizaje de los pacientes asintomáticos se encuentran aneurismas intracraniales hasta en un 8%, la mayoría de éstos con diámetros menores de 6mm, y en aquellos con antecedentes familiares de aneurismas pues alcanzar hasta un 16%. La edad promedio de ruptura es a los 41 años, más del 50% de éstos pacientes tienen función renal conservada y un 25% presenta cifras tensionales normales en el momento de la ruptura. No está recomendado el tamizaje de rutina en todos los pacientes, éste se reserva para quienes tienen antecedentes familiares de hemorragia subaracnoidea o aneurismas, profesiones de riesgo como pilotos de avión, o pacientes ansiosos a pesar de haberseles brindado adecuada información. También se pueden encontrar dolicoectasias de arterias intracraniales, aneurismas de arterias coronarias, cervicocefálicas y disección de aorta torácica.

C. Compromiso Cardíaco. Prolapso de válvula mitral (25%) insuficiencia aortica, derrame pericárdico (35%).

D. Otras complicaciones. Enfermedad diverticular del colon, divertículos duodenales, mayor prevalencia de hernia inguinal y umbilical, bronquiectasias, quistes de vesículas seminales (40%), anomalías en el semen.

7. TRATAMIENTO

7.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL. El control de la HTA es una de las metas para lograr disminución de la progresión de la ERC, es por esto que se recomienda el uso de medicamentos tipo Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y Antagonistas del receptor de Angiotensina 2 (ARA2), pues han demostrado mejor mantenimiento de la función renal y disminución de la proteinuria, además de evitar hipertrofia ventricular.

Las metas para el control de las cifras tensionales se han establecido en 130/80mmHg con un tratamiento

que incluya un IECA o ARA2. Actualmente el estudio HALT-PKD analiza el impacto del bloqueo intenso de eje renina angiotensina (IECA-ARA2 o la combinación) y el control de la TA (grupo standard 130/80mmHg o intensivo <110/75mmHg) como mecanismos para disminuir la progresión de la enfermedad en estadios tempranos de la enfermedad * Grupo A (558 pacientes con FG >60ml/min) y estadios tardíos * Grupo B (486 pacientes con FG entre 25-60ml/min).

7.2. DOLOR. En el caso de dolor es necesario descartar presencia de cálculos, infección o hemorragias de los quistes cuyo tratamiento ideal debe ser conservador, pero de ser necesario en ocasiones se debe aspirar el contenido de los quistes y esto puede mejorar notablemente el dolor.

7.3. UROLITIASIS. El tratamiento de la litiasis renal es similar al de los pacientes que no padecen la enfermedad, y el citrato de potasio está indicado por la presencia de hipocitraturia.

7.4. INFECCIÓN. La infección de los quistes se debe tratar con antibioterapia de amplio espectro, teniendo en cuenta que los antibióticos penetran poco en los quistes y en ocasiones es necesario aspirar el quiste infectado. Los antibióticos que mejor ingresan al interior de los quistes son las fluoroquinolonas, cloranfenicol, clindamicina, metronidazol, vancomicina y trimetoprim.

7.5. NUEVAS TERAPIAS. Los objetivos terapéuticos incluyen la intervención en los mecanismos genéticos y moleculares responsables de la iniciación y crecimiento de los quistes, así como la progresión a la ERC, entre ellos el bloqueo en ratones adultos de *PKD1*, el cual al parecer retrasa el desarrollo de los quistes renales, así como un *up-regulation* del receptor V2 de vasopresina (V2R), se relaciona con aumento en la proliferación de células tubulares y aumento de niveles de AMPc. Estudios de un antagonista de alta potencia y selectividad para el VPV2R humano, llamado **Tolvaptan**, ha mostrado efectividad en fases iniciales. Se cree además que una ingesta adecuada de líquidos, ejerce un efecto protector al inhibir la actividad de la AVP.

Triptolide, un compuesto biológicamente activo aislado de la planta medicinal *Tripterygium wilfordii*, induce la liberación de calcio en las células por una vía independiente de PC2.

Se ha evidenciado que la **Somatostatina y sus análogos (Octreótido, Lanreotido)**, tienen la capacidad de inhibir la acumulación de AMPc en el riñón y en el hígado, probablemente podrían también inhibir el crecimiento de riñones poliquísticos.

Por otro lado, el bloqueo del mTOR por medicamentos como **Sirolimus y Everolimus**, ha demostrado un retraso significativo en el crecimiento de los quistes, además de brindar protección renal.

Todas estas nuevas estrategias terapéuticas se encuentran en fases iniciales, por el momento con resultados pre-eliminarios prometedores.

REFERENCIAS

- 1 TORRES VE, HARRIS PC, PIRSON Y.;** Autosomal Dominant Polycystic Disease. *Lancet* Vol. 369, Issue 9569, Pages 1287-1301; 2007
- 2 PEI Y, WATNICK T.;** Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Guest Editorial. *ACKD* Vol 17, No 2 (March), 2010; pp 113-114
- 3 GALLAGHER AR, GERMINO GG, SOMLO S.;** Molecular Advances in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *ACKD* Vol 17, No 2 (March), 2010; pp 118-130
- 4 HUMANPATH** [HTTP://WWW.HUMANPATH.COM/SPIP.PHP?ARTICLE8367&ID_DOCUMENT=24796](http://www.humpath.com/spip.php?article8367&id_document=24796)
- 5 PEI Y, WATNICK T.;** Diagnosis and Screening of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *ACKD* Vol 17, No 2 (March), 2010; pp 140-152
- 6 RAVINE D, GIBSON RN, WALKER RG; et al.** Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet*. 1994 Apr 2;343(8901):824-7.
- 7 PEI Y, OBAJI J, DUPUIS A; et al.** Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 20: 205-212, 2009. doi: 10.1681/ASN.2008050507
- 8 CHAPMAN AB, STEPNIAKOWSKI K, RAHBARI-OSKOU F.;** Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *ACKD* Vol 17, No 2 (March), 2010; pp 153-163
- 9 TORRES VE.;** Treatment Strategies and Clinical Trial Design in ADPKD. *ACKD* Vol 17, No 2 (March), 2010; pp 190-204