

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante: Caso en Honduras

Autosomal polycystic kidney disease: Case in Honduras

Ramón Yefrin Maradiaga¹, James Nigel Bodden Reconco², Elena María Olay Díaz Del Valle³.

Resumen

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante causa de enfermedad renal crónica, puede ser por alteraciones en gen PKD1 o PKD2. En Honduras no hay publicaciones de estudios genéticos. Paciente femenina de 57 años, procedente Choluteca, Honduras. Evaluada el 2017. Hace 20 años quistes renales e hipertensión arterial hace 15 años. Tiene 13 hermanos, 2 con enfermedad renal crónica, uno falleció por enfermedad cardiovascular, otro en hemodiálisis. Al examen físico biotipo asténico, presión arterial 150/90 mmHg, peso 54 kg, con 2 masas en ambos flancos, indoloras, móviles, con superficie nodular. En los estudios complementarios con creatinina inicial 2.2 mg/dl, hemoglobina 11.6 g/dl, en examen general de orina sin proteinuria, ultrasonido renal con pérdida relación corteza medula, múltiples quistes, riñón derecho mide 17 x 9.4 cm, izquierdo 15.4 x 11 cm. En diciembre 2018 se envía perfil genético a Blueprint genetic, California, EEUU, con resultado de mutación heterocigoto para el gen PKD1 en cromosoma 16 brazo corto (p) es autosómico dominante.

Palabras clave:

Insuficiencia Renal Crónica, Riñón Poliquístico Autosómico Dominante, Pruebas Genéticas

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease caused by chronic kidney disease may be due to alterations in the PKD1 or PKD2 gene. In Honduras there are no publications of genetic studies. Female patient 57 years old, from Choluteca, Honduras, evaluated in 2017, 20 years ago renal cysts and 15 years ago arterial hypertension; He has 13 siblings, 2 with chronic kidney disease, one died, another in hemodialysis, the cause is unknown. On physical examination asthenic biotype, blood pressure 150/90 mmHg, weight 54 kg, with 2 masses on both flanks, painless, mobile, with nodular surface. Complementary studies with initial creatinine 2.2 mg/dl, hemoglobin 11.6 g/dl, general urine without proteinuria, renal ultrasound lost medullary cortex ratio, multiple cysts, right kidney measures 17x94cm, left 15.4 x 11 cm. In December 2018, a genetic profile is sent to Blueprint genetic, California, USA, with a heterozygous mutation result for the PKD1 gene in chromosome 16 short arm (p) is autosomal dominant.

Keywords:

Polycystic Kidney, Autosomal Dominant, Renal Insufficiency Chronic, Genetic Testing.

¹ Especialista Medicina Interna, Docente Universidad Católica de Honduras

² Médico en Servicio social, Universidad Católica de Honduras

Gerente Operativo Bio-Gen Life
³ Doctora en Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas UNAH

Correspondencia a:

Ramón Yefrin Maradiaga

E-Mail:

yefrin1@yahoo.com

Telefono:

+ 504 97624822

Recibido:

21 de septiembre de 2019

Aceptado:

21 de octubre de 2019

scientific.umsa.bo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal poliquística es una enfermedad de origen genético, multisistémico, que consiste en la aparición progresiva de lesiones quísticas en ambos riñones, que reemplazan el parénquima renal, lo que conduce a enfermedad renal crónica terminal.

Existen 2 de variantes de la enfermedad: la autosómica recesiva y la autosómica dominante (ADPKD). Esta última (ADPKD) es la enfermedad renal genética más común en adultos, afecta a uno de cada 2,500 nacimientos y es la causa de insuficiencia renal en 5 a 10% de la población de diálisis en todo el mundo.¹⁻³ En Honduras no tenemos publicaciones de estudios genéticos, ni de prevalencia, sin embargo, se logró acceder a datos de los últimos 5 años, del principal centro asistencial de Honduras, el Hospital Escuela. (Tabla 1)

Al ver esas estadísticas vemos que si es una patología importante en nuestro país, que se localiza en varios departamentos, por lo cual conocer sobre esta patología nos puede servir para hacer un diagnóstico precoz y manejo oportunos.

Los individuos que presentan ADPKD pueden heredar mutaciones en 2 genes diferentes: PKD1 (85%) y PKD2 (15%), y en 2016 se identificó un tercer gen causante de la PQRAD denominado GANAB7 (OMIM# 600666) que da lugar a un porcentaje muy bajo de casos de PQRAD con un fenotipo renal leve y afectación hepática variable. La ADPKD pertenece a los desórdenes genéticos de las ciliopatías, el PKD1 se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 (16p 13.3), es largo (46 exones), complejo, con una estructura genómica inusual que da alta

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito.

predisposición espontanea a mutaciones, este gen transcribe ARN para la producción de policistina-1. El PKD 2 está localizado en el cromosoma 4 (4q21) y codifica para la policistina 2. Las policistinas inhiben la cistogénesis, por lo tanto, al haber déficit de estas proteínas, aumenta la formación de quistes. El PKD 1 tiene una enfermedad severa, con mortalidad precoz, el promedio de vida es de 58.1 años, el PKD 2 tiene una aparición tardía y lenta progresión a enfermedad renal terminal, con una esperanza de vida más larga de 79.7 años, la esperanza de vida en ambos casos se ha ido prolongando con los años, debido a que cada vez se identifica de forma precoz la enfermedad. Se han identificado más de 1500 mutaciones para ambos genes, las cuales están disponibles en la base de datos de la Mayo Clinic ADPKD.⁴⁻⁶

Las alteraciones en la poliquistina hacen que el paciente desarrolle múltiples quistes, que afectan el funcionamiento de la nefrona, va disminuyendo el flujo sanguíneo renal, y el parénquima va siendo reemplazado por quistes. La evolución final será destrucción del parénquima, llevando a enfermedad renal estadio 5.²

Tabla 1: Datos de enfermedad renal poliquística de pacientes atendidos en Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras. 2013-2019

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Q61.1 Riñón poliquistico Autosómico recesivo		1						1
8 Francisco Morazán		1						1
Q61.2 Riñón poliquistico Autosómico dominante			1					1
8 Francisco Morazán			1					1
Q61.3 Riñón poliquistico Tipo no especificado	6	3	12	9	5	4		39
1. Alandida			1					1
10. Intibucá				2				2
15. Olancho			2	3				5
16. Santa Bárbara						1		1
17. Valle			1					1
3. Comayagua		2			1			3
6. Choluteca			2					2
7. El Paraíso		1	1					2
8 Francisco Morazán	4	2	5	4	4	3		22
Q61.9 Enfermedad quística del riñón			1	4	1	1	1	8
12 La Paz				1				1
7. El Paraíso				2				2
8 Francisco Morazán			1	1	1	1	1	5

Fuente: Servicio de estadística Hospital Escuela, Tegucigalpa Honduras

PRESENTACION DEL CASO

Paciente femenina 57 años, procedente de Las Lajas, Pespire, Choluteca, evaluada desde julio del 2017 por presentar astenia, adinamia, y pérdida de peso, niega disnea, edema, náuseas, y vómitos.

Antecedentes: desde los 34 años de edad con quistes renales, hace 15 años hipertensión arterial; tiene 13 hermanos, 7 mujeres y 5 hombres, 2 con enfermedad renal crónica, uno con hemodiálisis y el otro falleció a los 52 años por enfermedad cardiovascular. Tuvo 8 hijos, 3 mujeres y 5 varones, uno con diagnóstico de epilepsia, el resto aparentemente sanos. Su menopausia fue a los 47 años, niega tabaquismo, alcoholismo. Al examen físico en la primera evaluación con biotipo asténico, sin facie de enfermedad.

Signos vitales: PA: 150/90 mmHg, FC: 60 latidos por minuto, Peso 54 kg, Talla 157 cm, IMC 21.8 kg/m2.

Examen físico: Presencia de dos masas en ambos flancos, indoloras, móviles, con superficie nodular (**Figura 1**). El resto del examen físico sin alteraciones.



Figura 1 Riñón derecho e izquierdo en el examen físico

Estudios: creatinina inicial 2.2 mg/dl, índice de filtración glomerular (IFG) por Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) de 24.5 ml/min, hemoglobina 11.6g/dl, VCM 83 fL HCM 28 pg, plaquetas 250,000/mm3, en examen general de orina sin proteinuria, potasio 4.7 meq/l, No contamos en este caso con estudios tomográficos ácido úrico 6.4 mg/dl, calcio 9.0 mg/dl, fosforo 4.0 mg/dl, glucosa 84 mg/dl, colesterol total 140 mg/dl, HDL 45 mg/dl, LDL 70 mg/dl.

Ultrasonido de abdomen: a nivel renal perdida de relación corteza medula, múltiples quistes en ambos riñones, riñón derecho mide 17 x 9.4 cm, izquierdo 15.4 x 11 cm; e hígado con múltiples quistes (**Figura 2**) Electrocardiograma sin datos de isquemia o sobrecarga ventricular, con bradicardia sinusal. Rayos x de tórax sin aortoesclerosis. En diciembre 2018 se envía perfil genético a EEUU, debido a que en Honduras no contamos con centros de esa complejidad, con resultado mutación heterocigoto para el gen PKD1 en cromosoma 16 brazo corto (p) el cual es autosómico dominante. Por razones económicas, debido a que los estudios se deben enviar al extranjero, no se han podido enviar pruebas de sus hijos. No contamos en este caso con estudios tomográficos.

Se dejó tratamiento con irbesartan 300mg/día, bisoprolol 5mg/día, eritropoyetina 2000 U SC/semana, hierro vía oral de forma permanente. Se remitió al servicio de nefrología del hospital público para continuar manejo y programar fistula arteriovenosa, pero por razones económicas y de distancia a tenido pocas evaluaciones. Durante 2 años de vigilancia sin crisis de uremia, no datos congestivos, con manejo conservador, pero en mayo del 2019 aumento la creatinina hasta 5 mg/d, con IFG por MDRD de 9,4 ml/min

hipocalcemia, se agregaron 1200mg de calcio vía oral cada 12 horas, y la hemoglobina descendió hasta 9g/dl, se modificó la eritropoyetina dejando 2000 u SC cada 72 horas. Actualmente con fistula arteriovenosa, pero sin haber iniciado terapia dialítica.

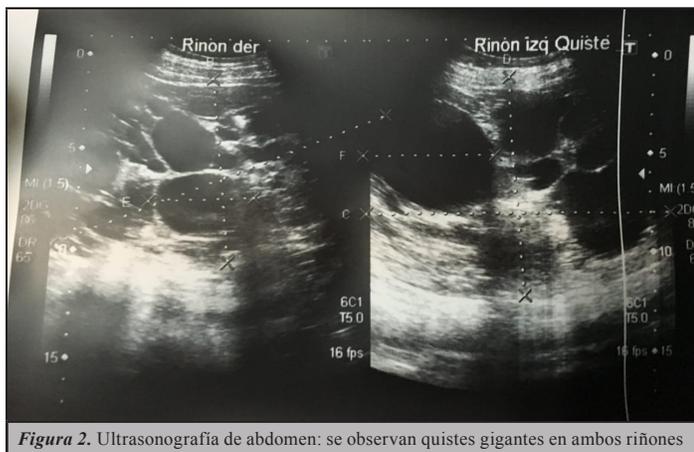


Figura 2. Ultrasonografía de abdomen: se observan quistes gigantes en ambos riñones

DISCUSIÓN

El carácter hereditario de la ADPKD hace que pueda ser diagnosticada antes del inicio de los síntomas, mediante el tamizaje de familias con miembros afectados, esto es relevante, ya que en Honduras se hace el diagnóstico de forma tardía, y no tenemos tamizaje genético establecido. Dado que es autosómica dominante el 50% de los hijos de padres afectados tienen probabilidad de padecer la enfermedad. La ultrasonografía es el método de elección para realizar tamizaje y diagnóstico precoz, no se recomienda iniciarlo desde niños, pero si en etapa adulta de la vida, es frecuente encontrar quistes renales simples, pero la presencia de 3 o más quistes en personas con antecedentes familiares de PKD, tiene un alto valor predictivo positivo, por lo tanto las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), publicaron los criterios de Ravine modificados (2009) que nos sirven para hacer diagnóstico ultrasonográfico. 7,8 (Tabla 2)

Edad	PKD1	PKD2
3 o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 29 años	PPV = 100%; SEN= 94.3%	PPV = 100%; SEN= 69.5%
3 o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 30 a 39 años.	PPV = 100%; SEN= 96.6%	PPV = 100%; SEN= 94.9%
2 o más quistes en cada riñón en pacientes de 40 a 59 años	PPV = 100%; SEN= 92.6%	PPV = 100%; SEN= 88.8%

PPV: valor predictivo positivo SEN: sensibilidad
Fuente: Referencia 7 y 8

Nuestra paciente se le realizó diagnóstico de quistes renales, desde los 34 años, sin embargo, a su edad de diagnóstico era una enfermedad poco conocida en Honduras, no se disponía de estos criterios y eso contribuyó a que la enfermedad continuara su progresión.

Es prudente hacer el tamizaje genético, la mayoría de pacientes tiene al menos un familiar afectado, el estudio genético es factible ya que contribuye con el pronóstico, pero sigue teniendo un costo considerable sobre todo en países de Latinoamérica, limitante de Honduras donde no contamos con centros que lo puedan hacer, se recomienda en sujetos jóvenes con antecedentes familiares de ADPKD, en candidatos a donador de trasplante renal con antecedentes familiares, si tiene presentación

atípica, o para diferencias de otras condiciones.^{4,7} Nuestra paciente tiene las características clínicas, antecedentes familiares de enfermedad renal, pero no hay ningún estudio genético en su familia, o alguna publicación de estudios genéticos sobre esta enfermedad en Honduras, por lo cual consideramos necesario enviar estudios para confirmar el caso, ver qué tipo era y evaluar pronóstico.

Clínicamente al inicio es asintomática, los síntomas inician a partir de la cuarta década de la vida, presentando hipertensión arterial, infecciones urinarias recurrentes, hematuria y nefrolitiasis. La hipertensión arterial es más frecuente en hombres que en mujeres, se cree es por la isquemia que causan los quistes aumentando la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona y la actividad simpática intrarrenal. Disminuye la capacidad de concentrar orina y excretar amonio, esto favorece la formación de cálculos de oxalato de calcio y ácido úrico. La hematuria se ve presenta en 50% de los pacientes, es más frecuente en casos de riñones grandes, y es signo de mal pronóstico, la proteinuria esta en 25% de los pacientes y puede estar entre 300mg/24 h hasta 1g/24 horas⁸⁻¹⁰. Nuestra paciente solo debuto con hipertensión arterial desde cuarta década, como se describe en la literatura, pero nunca tuvo litiasis, hematuria o infecciones urinarias recurrentes.

Conformen pasan los años van aumentando de tamaño los riñones, hasta ser palpables como nuestra paciente, la ultrasonografía detecta los quistes cuando son más de 1 cm de diámetro, con quistes de tamaño menor la tomografía y la resonancia magnética son métodos válidos.¹¹ Inicialmente las nefronas funcionales se hipertrofian para compensar, y mantienen la función renal conservada hasta los 40 años de edad, a partir de los 50 años comienza a declinar la función renal, el deterioro de la función renal es el patrón de oro para evaluar la progresión, eso lo calculamos a través de la filtración glomerular.²

Entre los factores que favorecen en el declive de la función renal tenemos edad temprana de inicio de síntomas, proteinuria, hipertensión arterial, volumen renal total mayor 1500 ml, este es un aspecto que cada vez toma mayor relevancia como elemento predictivo, teniendo la resonancia magnética un papel importante. Es interesante que esta enfermedad tiene poca presencia de proteinuria, debido a que la afectación es el parénquima y no en glomérulo, cuando hay proteinuria importante se debe descartar la presencia de una glomerulopatía concomitante.^{7,8} La paciente no ha presentado proteinuria en los exámenes generales de orina, pero no se realizó una proteinuria de 24 horas, si tiene hipertensión arterial y riñones de gran tamaño que favorecen su rápida progresión los últimos 2 años, y en ella hacer tomografía o resonancia no tendría valor pronostico útil debido al avanzado estadio de enfermedad renal.

La ADPKD también pueden presentar manifestaciones extrarrenales, las manifestaciones gastrointestinales son bastantes frecuentes, siendo el hígado el sitio más afectado, cerca de 94% de los pacientes mayores de 35 años de edad con ADPKD tienen quistes hepáticos, con mayor prevalencia en mujeres y mayor volumen (5.27ml) versus (1.94 ml) en hombres, y se pueden complicar con torsión, ruptura, infección. En orden de frecuencia de afectación siguen enfermedad diverticular (50-83%), hernias (45%), quistes pancreáticos, quistes esplénicos, dilatación de conductos biliares. Otros órganos afectados son; corazón (derrame pericárdico y prolapso válvula mitral), aneurismas cerebrales (9-12%), quistes en vesícula seminal, membrana aracnoideas y bronquiectasias.^{9,12}

Nuestra paciente si tenía presencia de múltiples quistes hepáticos en ultrasonido, pero no tiene tomografía de abdomen, cerebral o ecocardiograma para buscar afectación de otros órganos. Actualmente no hay un tratamiento específico para la enfermedad, idealmente se debería iniciar de forma precoz cuando aún esta preservado el parénquima renal

por lo tanto, para controlar el deterioro de la función renal se debe controlar los factores que favorecen su progresión. Uno de los más importantes es la hipertensión arterial, estos pacientes tienen mayor riesgo cardiovascular, los medicamentos de elección son los antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona junto a cambios en estilo de vida, las metas de presión arterial es llevar a valores menores de 140/90 mmHg.^{7,8}

Entre las terapias emergentes para el control de esta patología, tenemos el tolvapatan que es un antagonista de los receptores V2, al hacer esto redujo de tamaño los quistes renales, el volumen renal, la fibrosis e índices de apoptosis y mitosis. Aun no se ha autorizado su uso en humanos por la FDA. Otros medicamentos como metformina, Bosutinib, Triptolide, Roscovitina aún no han sido aprobados para esta enfermedad.¹³

Cuando el paciente llega a estadio 5 de enfermedad renal crónica, amerita terapia sustitutiva renal, se puede optar por trasplante renal en pacientes seleccionados, de un donante vivo con estudios genéticos previos que no tiene ADPKD, en las opciones dialíticas esta diálisis peritoneal y hemodiálisis. La nefrectomía se utiliza en casos de hematuria importante o infecciones recurrentes.⁷

Nuestra paciente ya es candidata a terapia sustitutiva renal, se le remitió para hemodiálisis en hospital público, ya que no cuenta con los recursos suficientes para hacerla a nivel privado. En Honduras ya contamos con trasplante renal, pero hasta ahora no la han considerado como una opción. Se ha planteado a sus hijos la necesidad de estudios de imagen para ellos, pero hasta ahora no han querido realizarlos, ya sea por miedo o ignorancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Torres V, Harris P, Pirson Y. "Autosomal dominant polycystic kidney disease." *The Lancet* 2007;369 (9569): 1287-1301. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607606011>

² Rivero P, Castillo R, Baquero S et al. Enfermedad Renal Poliquística. *Bionatura*, 2015; 1 (1): 30-33. Disponible en: <http://www.revistabionatura.com/files/rinon.pdf>

³ Wilson P. Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:151-64. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra022161>

⁴ Rangan G, Lopez P, Nankivell B, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Path Forward. *Seminars in Nephrology*. 2015; 35 (6): 524–53. Disponible

en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0270929515001667>, (www.pkdb.mayo.edu)

⁵ Harris P, Torres V. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2315–2324. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/72272>

⁶ Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron*. 2019; 141(1): 50-60. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/493532>

⁷ Ars E, Bernis C, Fraga G, Furlano M, Martínez V, Martins J, Ortiz A, Rodríguez J, Sans L, Torra R. del Grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología Guías clínicas españolas Poliquistosis renal, autosómica dominante. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014; 29(suppl 4): 95–105. Disponible en https://academic.oup.com/ndt/article/29/suppl_4/iv95/1908600

⁸ Chapman A, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*. 2015. 88 (1); 17-27. Disponible en: <https://www.pkdcharity.org.uk/images/downloads/conferences/KDIGO-ADPKD-Conf-Report-Executive-Summary.pdf>

⁹ Guatibonza Y, Rodríguez R, Córdoba J, Zarante I. Actualidad de la enfermedad renal poliquística. *Universitas Médica*. 2013; 54 (1): 53-68. Disponible en <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231026306011.pdf>

¹⁰ Rodríguez E. Rolando, De la Nuez Ania, Dávalos M. José. Enfermedad Renal Poliquística. En: *Nefrología*. Alfonso Guerra Jorge P. Ecimed; 2016. p. 189-200. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/303960563_Enfermedad_renal_poliquistica

¹¹ Torres M, Ávila E, Esteban de la Rosa R, Fernández M, Estebana J, García J. Relación entre función y volumen renal en la poliquistosis renal autosómica dominante: estudio transversal. *Rev Clin Esp*. 2016; 216 (2):62---67. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5371714>

¹² Mikolajczyk A, Helen S, Chapman A. Gastrointestinal Manifestations of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15:17–24. Disponible en [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)30364-0/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)30364-0/fulltext)

¹³ Torra R, Tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(2):73–79. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Roser_Torra/publication/259092569_Tratamiento_de_la_poliquistosis_renal_autosomica_dominante/links/5a706859458515015e62ce0b/Tratamiento-de-la-poliquistosis-renal-autosomica-dominante.pdf