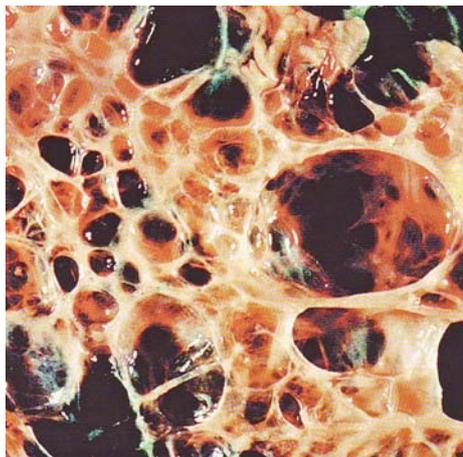




*FACULTAD DE MEDICINA*

*UNIVERSIDAD DE SALAMANCA*

*ANÁLISIS CLÍNICO Y GENÉTICO  
(PKD2) DE LA POLIQUISTOSIS  
RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE*



**PILAR FRAILE GÓMEZ**

**Salamanca, 2008**

**Figura de portada.** Corte de riñón con poliquistosis renal autosómica dominante. La superficie del corte muestra que los quistes están separados por tejido conjuntivo.

**D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO**, Catedrático de Medicina de la Universidad de Salamanca, y **D. JOSÉ MATÍAS TABERNERO ROMO**, Catedrático de Nefrología de la Universidad de Salamanca,

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado “**Análisis clínico y genético (PKD2) de la poliquistosis renal autosómica dominante**”, que presenta Dña. Pilar Fraile Gómez, ha sido realizado bajo su dirección en la Unidad de Medicina Molecular de la Facultad de Medicina (Universidad de Salamanca) y en el Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario de Salamanca, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, expide el presente certificado en Salamanca a 20 de Junio del 2008.

D. Rogelio González Sarmiento

D. José Matías Tabernero Romo



## *LLAMO AL TORO DE ESPAÑA*

*Es como si quisieran arrancar la piel al sol,  
al torrente la espuma con uña y picotazo.  
No te van a castrar, poder tan masculino  
que fecundas la piedra; no te van a castrar.*

*Truénete.*

*No retrocede el toro: no da un paso hacia atrás  
si no es para escarbar sangre y furia en la arena,  
unir todas sus fuerzas, y desde las pezuñas  
abalanzarse luego con decisión de rayo.*

*Abalánzate.*

*Gran toro que en el bronce y en la piedra has mamado,  
y en el granito fiero paciste la fiereza:  
revuélvete en el alma de todos los que han visto  
la luz primera en esta península ultrajada.*

*Revuélvete.*

*Partido en dos pedazos, este toro de siglos,  
este toro que dentro de nosotros habita:  
partido en dos mitades, con una mataría  
y con la otra mitad moriría luchando.*

*Atorbellínate.*

*De la airada cabeza que fortalece el mundo,  
del cuello como un bloque de titanes en marcha,  
brotará la victoria como un ancho bramido  
que hará sangrar al mármol y sonar a la arena.*

*Sálvate.*

*Despierta, toro: esgrime, desencadena, víbrate.  
Levanta, toro: truena, toro, abalánzate.  
Atorbellínate, toro: revuélvete.  
Sálvate, denso toro de emoción y de España.*

*Sálvate.*

*MIGUEL HERNÁNDEZ*



*Estos años de Tesis Doctoral han sido los más importantes y felices de mi vida; en ellos, he conocido a muchas personas de las que he aprendido conocimientos pero que sobre todo me han ayudado a entender la vida. Por todo esto, me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a todos los que han contribuido a que este trabajo salga a la luz:*

*A José Matías Tabernero, codirector de esta Tesis Doctoral, por guiarme y darme la oportunidad de crecer profesionalmente, y por hacerme ver que con tiempo y trabajo se consigue todo lo que uno se propone.*

*A Rogelio González, codirector de esta Tesis Doctoral, por sus enseñanzas y su infinita paciencia. Gracias por abrirme una puerta a la investigación.*

*A Pedro García-Cosmes, gracias por haberme apoyado y escuchado en los malos momentos, por tus sabios consejos y por saber darme siempre el impulso necesario para continuar.*

*A todos los compañeros de la Unidad de Medicina Molecular de la Facultad de Medicina, especialmente a Esther, por “encontrarme” cada vez que estaba perdida.*

*A todo el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca, por vuestras enseñanzas diarias, colaboración, por las sugerencias y consejos, y por el ánimo y el apoyo en los malos momentos.*

*A todos los enfermos con poliquistosis renal que han participado en este estudio sin los cuales este trabajo no se hubiera podido realizar; y a todos los demás pacientes que me han estimulado cada día con su entusiasmo.*

*A mis amigos, por vuestra paciencia, permanente interés y ánimo.*

*A Luis, porque tú has sido la pieza clave de este trabajo, gracias por tu dedicación a él y a mí, por tu apoyo y sobre todo, por estar siempre a mi lado. Sabes que este trabajo es de los dos.*

*A mi hermano Moisés, por su empeño en enseñarme “la teoría de la relatividad” con aplicación a la vida. Gracias porque cuando me hundo, tú sabes sacarme a flote como nadie.*

*Por último, gracias a mis padres, porque vuestra vida es un ejemplo para mí de superación y sacrificio, gracias por vuestro incondicional apoyo y por estar dispuestos siempre a curarme las heridas.*

*A mis padres, hermano y a Luis,*



## Abreviaturas

<b>AA</b>	Aminoácido
<b>Ang II</b>	Angiotensina II
<b>ARA II</b>	Antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II
<b>ATP</b>	Adenosin trifosfato
<b>bFGF</b>	Factor de crecimiento fibroblástico básico
<b>cAMP</b>	Adenosín monofosfato cíclico
<b>CFTR</b>	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
<b>ECA</b>	Enzima convertidora de angiotensina
<b>EGF</b>	Factor de crecimiento epidérmico
<b>EGFR</b>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
<b>GTP</b>	Guanosin trifosfato
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HVI</b>	Hipertrofia ventricular izquierda
<b>IECA</b>	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>IRCT</b>	Insuficiencia renal crónica terminal
<b>MMP</b>	Metaloproteinasa de la matriz
<b>NPH1</b>	Gen de la nefronoptisis juvenil familiar
<b>NPH2</b>	Gen de la nefronoptisis infantil
<b>NPH3</b>	Gen de la nefronoptisis adolescente
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PDGF</b>	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

## *Abreviaturas*

<b>PKD1</b>	Gen de la poliquistosis renal autosómica dominante tipo 1
<b>PKD2</b>	Gen de la poliquistosis renal autosómica dominante tipo 2
<b>PKD3</b>	Gen de la poliquistosis renal autosómica dominante tipo 3
<b>PQRAD</b>	Poliquistosis renal autosómica dominante
<b>PQRAR</b>	Poliquistosis renal autosómica recesiva
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SNS</b>	Sistema nervioso simpático
<b>SRAA</b>	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
<b>TC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Factor de crecimiento transformador $\beta$
<b>TIMP</b>	Inhibidor tisular de la metaloproteinasa
<b>TRPC1</b>	Receptor transitorio potencial de los canales de calcio 1
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>GENERALIDADES</b>	<b>3</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>4</b>
<b>ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>	<b>5</b>
<b>GENÉTICA</b>	<b>6</b>
• POLIQUISTINA 1 Y POLIQUISTINA 2	21
• HIPÓTESIS DEL “SEGUNDO HIT”	27
<b>PATOGENIA</b>	<b>28</b>
<b>CLÍNICA</b>	<b>32</b>
• <b>MANIFESTACIONES RENALES</b>	<b>33</b>
○ Anormalidades precoces de la función renal	33
○ Hematuria	33
○ Proteinuria	34
○ Infecciones del tracto urinario	34
○ Hipertensión arterial	35
○ Nefrolitiasis	37
○ Dolor abdominal y en flanco	38
○ Insuficiencia renal	38
○ Cáncer renal	40

• <b>MANIFESTACIONES EXTRARRENALES</b>	<b>40</b>
○ Manifestaciones vasculares	41
○ Manifestaciones cardiacas	44
○ Manifestaciones digestivas	44
○ Aparato reproductor	46
○ Eritropoyesis	47
<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>47</b>
<hr/>	
• <b>DIAGNÓSTICO POR TÉCNICAS DE IMAGEN</b>	<b>47</b>
• <b>DIAGNÓSTICO GENÉTICO</b>	<b>51</b>
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b>	<b>54</b>
<hr/>	
• <b>ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA</b>	<b>54</b>
• <b>ENFERMEDADES QUÍSTICAS ADQUIRIDAS</b>	<b>55</b>
• <b>COMPLEJO NEFRONOPTISIS-ENFERMEDAD QUÍSTICA MEDULAR</b>	<b>57</b>
• <b>RIÑÓN EN ESPONJA MEDULAR</b>	<b>60</b>
• <b>ESCLEROSIS TUBEROSA</b>	<b>62</b>
• <b>ENFERMEDAD DE VON-HIPPEL LINDAU</b>	<b>65</b>
• <b>ENFERMEDAD RENAL DISPLÁSICA MULTIQUÍSTICA</b>	<b>66</b>
<b>TRATAMIENTO</b>	<b>68</b>
<hr/>	
• <b>ACTIVIDAD FÍSICA Y ESTILO DE VIDA</b>	<b>68</b>
• <b>DOLOR</b>	<b>68</b>
• <b>HEMATURIA Y HEMORRAGIA INTRARRENAL</b>	<b>69</b>
• <b>INFECCIÓN RENAL</b>	<b>69</b>
• <b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	<b>70</b>
• <b>ANEURISMAS ARTERIALES</b>	<b>71</b>
• <b>DISECCIÓN DE AORTA</b>	<b>72</b>
• <b>NEFROLITIASIS</b>	<b>72</b>
• <b>MANIFESTACIONES DIGESTIVAS</b>	<b>73</b>
• <b>INSUFICIENCIA RENAL</b>	<b>74</b>
• <b>NUEVOS TRATAMIENTOS</b>	<b>76</b>
• <b>PRONÓSTICO</b>	<b>78</b>
<b><i>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</i></b>	<b><i>81</i></b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO DEL ESTUDIO</b>	<b>83</b>
<hr/>	
• <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>83</b>
• <b>OBJETIVO DEL ESTUDIO</b>	<b>85</b>

<b><i>III. MATERIAL Y MÉTODOS</i></b>	<b>87</b>
<b>GENERALIDADES</b>	<b>89</b>
<b>POBLACIÓN ESTUDIADA</b>	<b>89</b>
<b>OBTENCIÓN DE MUESTRAS</b>	<b>90</b>
• <b>OBTENCIÓN DE DNA A PARTIR DE SANGRE PERIFÉRICA</b>	<b>90</b>
<b>AMPLIFICACIÓN DE FRAGMENTOS DE ADN MEDIANTE PCR</b>	<b>92</b>
<b>ANÁLISIS DE MUTACIONES EN EL GEN PKD2 DE LA PQRAD</b>	<b>92</b>
• <b>ESTUDIO DEL GEN PKD2 DE LA PQRAD</b>	<b>92</b>
• <b>ANÁLISIS DE MUTACIONES MEDIANTE ELECTROFORESIS EN GELES SENSIBLES A LA CONFORMACIÓN (CSGE)-HETERODUPLEX</b>	<b>95</b>
<b>SECUENCIACIÓN DEL ADN</b>	<b>97</b>
<b>ANÁLISIS BIOINFORMÁTICOS</b>	<b>97</b>
<b>SEGUIMIENTO CLÍNICO</b>	<b>98</b>
<b>MÉTODO ESTADÍSTICO</b>	<b>100</b>
<b><i>IV. RESULTADOS</i></b>	<b>103</b>
<b>SEGUIMIENTO CLÍNICO</b>	<b>105</b>
• <b>ASPECTOS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b>	<b>124</b>
• <b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS RENALES INICIALES</b>	<b>127</b>
• <b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS RENALES EN LA EVOLUCIÓN</b>	<b>130</b>
• <b>MANIFESTACIONES EXTRARRENALES</b>	<b>136</b>
• <b>SUPERVIVENCIA Y MORBIMORTALIDAD</b>	<b>139</b>

<b>ANÁLISIS GENÉTICO</b>	<b>143</b>
<b>ANÁLISIS CLÍNICO DE PACIENTES CON MUTACIÓN EN PKD2</b>	<b>156</b>
<b><i>V. DISCUSIÓN</i></b>	<b><i>159</i></b>
<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO</b>	<b>161</b>
<b>DIAGNÓSTICO GENÉTICO</b>	<b>168</b>
<b>ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN Y SEGREGACIÓN FAMILIAR</b>	<b>171</b>
<b><i>VI. CONCLUSIONES</i></b>	<b><i>175</i></b>
<b><i>VII. BIBLIOGRAFÍA</i></b>	<b><i>179</i></b>

# *I. INTRODUCCIÓN*



## GENERALIDADES

---

Los quistes son anomalías renales frecuentes; están formados por una cavidad rellena de un líquido similar a la orina o con materia semisólida y recubiertos por una capa de epitelio tubular. Existe un número relativamente grande de cuadros clínicos asociados con quistes renales <sup>39</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Enfermedades asociadas con la presencia de quistes renales.

HEREDITARIAS	NO HEREDITARIAS
Enfermedad renal poliquística <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autosómica recesiva</li> <li>• Autosómica dominante</li> </ul>	Quistes simples
	Asociadas a insuficiencia renal
Quistes renales asociados a síndromes hereditarios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerosis tuberosa</li> <li>• Enfermedad de Von Hippel-Lindau</li> <li>• S. Zellweger</li> <li>• S. Jeune</li> <li>• S. Marfan</li> <li>• Enfermedades quísticas medulares</li> </ul>	Asociadas a enfermedades metabólicas
	Inducidos por hipopotasemia
	Inducidos por tóxicos
	Displasia renal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia renal multiquística</li> </ul>
	Riñón en esponja

Las enfermedades quísticas renales pueden ser hereditarias o adquiridas; dentro de las primeras, las formas autosómica dominante y autosómica recesiva, llamadas

tradicionalmente del adulto y del niño, son los principales ejemplos de enfermedades monogénicas que causan el fenotipo poliquístico renal <sup>126</sup>.

La PQRAD está causada por mutaciones en el gen PKD1, responsable del 85-90 % de los casos, en el gen PKD2, responsable del 10-15 % de los casos y, posiblemente en un tercer gen, PKD3, que aún no ha sido identificado <sup>28, 42</sup>. Existen además pacientes con mutaciones en ambos genes (PKD1 y PKD2) (transheterozigotos), con peor evolución clínica que aquellos con mutaciones en uno solo de los genes <sup>11, 54</sup>.

La enfermedad se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetrancia completa. Por tanto, cada hijo de progenitor afectado tiene un 50 % de posibilidades de heredar el gen anómalo. En cerca del 40 % de los pacientes no se reconocen antecedentes familiares de PQRAD, lo que ha sugerido una alta tasa de mutación “de novo”, o bien la posibilidad de que factores ambientales o epidemiológicos afecten en gran medida a su expresión <sup>22</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

---

La PQRAD es una enfermedad que afecta a 1 de cada 800 nacidos vivos. Se encuentra en todos los continentes y en todos los grupos raciales y étnicos <sup>16, 70</sup>. Es responsable del 7-10 % de los casos de enfermedad renal crónica que precisan tratamiento renal sustitutivo. Las dos formas de PQRAD tienen una patogenia y clínica similar, pero en los pacientes con mutación en PKD2, las manifestaciones clínicas aparecen más tarde y la progresión a nefropatía terminal acontece 10 años más tarde que en los pacientes con

mutación en PKD1; además, los pacientes tienen una mayor esperanza de vida<sup>62, 122</sup> (69.1 años frente a 53 años).

En los pacientes jóvenes con PQRAD no hay forma alguna de predecir si se desarrollará insuficiencia renal ni cuando lo hará, aunque se han identificado varios factores de riesgo que se asocian a un curso más rápido de la enfermedad<sup>22, 73</sup>.

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

---

La PQRAD da lugar a unos riñones voluminosos y con numerosos quistes de tamaño variable. Es importante valorar si los quistes afectan a todo el riñón, aunque sólo un porcentaje de las nefronas del mismo sufren en realidad transformación quística. Los quistes pueden ser desde apenas visibles hasta llegar a medir varios centímetros de diámetro (Figura 1). Estudios de microdissección han demostrado que los quistes corresponden a dilataciones esféricas o a evaginaciones de túbulos renales preexistentes. Conforme aumenta el tamaño, los quistes parecen separarse del túbulo en el que se originaron. En los estadios precoces de la enfermedad los elementos no quísticos del parénquima siguen siendo normales, pero al aumentar el número y el tamaño de los quistes, el tejido residual normal sufre atrofia, y pierde su función<sup>54</sup>.



**Figura 1. Poliquistosis renal autosómica dominante.** Los riñones están marcadamente aumentados de tamaño y consisten en múltiples estructuras quísticas que protruyen en la superficie. Muchos de estos quistes contienen material oscuro.

## **GENÉTICA**

---

La PQRAD surge como consecuencia de un amplio abanico de mutaciones en los genes PKD1 y PKD2. PKD1 es un gen, localizado en el cromosoma 16, estrechamente unido al locus de la  $\alpha$ -hemoglobina. Es un gen extremadamente complicado y grande (46 exones) que genera un mRNA de 14.1 kb, que codifica una proteína de 4302 aminoácidos. Los extremos de los genes PKD1 y TSC1 (esclerosis tuberosa) están muy próximos y

existen pacientes con deleciones en esta región que afectan a los dos genes, por lo que manifiestan clínicamente las dos enfermedades <sup>82, 119</sup>

El 75 % de la región 5' del gen PKD1 presenta otras tres copias casi idénticas en la región 16p. Estas secuencias son pseudogenes, casi idénticos a PKD1. Cuando aislamos el gen PKD1 para su análisis mutacional, es imposible separarlo de sus pseudogenes, por lo que la búsqueda de mutaciones en el 75 % del gen es técnicamente muy complicada. En el 25 % de la región 3', específica del gen PKD1, se han hallado el 10 % de las mutaciones, lo que sugiere que la mayoría de las mutaciones están en la región duplicada. Se han identificado más de 100 mutaciones <sup>13, 31, 115, 117, 137, 138, 140</sup>, con un fenotipo más grave de la enfermedad las que ocurren en el extremo 5' que en el 3', ya que dan como resultado la inactivación de los productos del gen <sup>3, 113, 114</sup>.

El gen PKD2 se extiende por 68 Kb de ADN en el cromosoma 4 (15 exones) y codifica un RNA de 5.3 Kb que se traduce en una proteína de 110 Kda, de 968 aminoácidos, la poliquistina 2, que tiene 6 secuencias transmembrana, y dos dominios intracelulares N y C Terminal con estructura similar a los canales de sodio y calcio voltaje dependiente <sup>11</sup>. Las mutaciones encontradas en los pacientes con PQRAD tipo II son específicas de cada familia, habiéndose identificado más de 75 mutaciones diferentes <sup>29, 51, 95, 109, 115, 140, 153</sup> (Tablas 2-15). La mayoría de las mutaciones descritas son sin sentido y mutaciones con desplazamiento del marco de lectura que resultan en una parada prematura en la traducción <sup>154, 160</sup>. En los pacientes con mutación en el extremo 3' se genera una sección en el extremo C terminal de la poliquistina 2 y presentan menos complicaciones renales (HTA, hematuria, litiasis renal, infecciones tracto urinario), ya que la poliquistina mutada puede conservar la función residualmente. Las mutaciones en los cinco primeros

## *Introducción*

exones causan enfermedad más grave debido a que las células precisan ciertos niveles de poliquistina en un momento específico del desarrollo. Las mutaciones entre los exones 6 y 8 tienen una gravedad intermedia, de ahí que algunas mutaciones en PKD2 sean responsables de la pérdida parcial y no completa de la función de la proteína <sup>63</sup>.

La correlación fenotipo/genotipo no está clara en los pacientes con mutación en PKD1 y PKD2 <sup>30, 61, 62, 85, 113</sup>. Se han descrito un gran número de mutaciones en ambos genes. Entre familias con el mismo tipo de enfermedad existen diferencias que pueden atribuirse a la presencia de mutaciones diferentes. Sin embargo, es frecuente observar cómo dentro de una misma familia la presentación de las manifestaciones clínicas de cada miembro es diferente <sup>99</sup>. Este hecho puede atribuirse parcialmente a factores ambientales, pero también a la contribución de otros genes que actuarían modulando las características clínicas de la PQRAD.

**Tabla 2.** Mutaciones identificadas en el exón 1 de PKD2.

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Puntual	71 C>T	Sustitución	Pro24Leu	Indeterminado	Reiterova J, et al. Hum Mutat. 2002; 19(5): 573.
Delección	128delC	Cambio marco lectura	Pro43fs73X	Patogénico	Pei Y, et al. J Am Soc Nephrol. 1998; 9(10): 1853-60.
Puntual	145 C>T	Sin sentido	Gln49X	Patogénico	Stekrova J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(5): 1116-22.
Delección	189 del C	Cambio marco lectura	Ala63fs53X	Patogénico	Rossetti S, et al. Kidney Int. 2002; 61(5): 1588-99.
Duplicación	203dupC	Cambio marco lectura	Pro68fs23X	Patogénico	Koptides M, et al. Hum Mol Genet. 2000 12(3): 447-52. Stekrova J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(5): 1116-22.
Delección	209delG	Cambio marco lectura	Gly70fs46X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Kidney Dis.2000; 36(4): 728-34.
Delección	307delG	Cambio marco lectura	Val103fs13X	Patogénico	Pei Y, et al. J Am Soc Nephrol. 1998; 9(10): 1853-60.
Puntual	478C>T	Sin sentido	Gln160X	Patogénico	Stekrova J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(5): 1116-22.
Delección	495delC	Cambio marco lectura	Pro165fs67X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4
Duplicación	538dupC	Cambio marco lectura	Leu180fs32X	Patogénico	Hateboer N, et al. Kidney Int. 2000; 57(4): 1444-5.
Puntual	556C>T	Sin sentido	Arg186X	Patogénico	Hateboer N, et al. Kidney Int. 2000; 57(4): 1444-51.
Puntual	83G>C	Sustitución	Arg28Pro	Indeterminado	Rossetti S, et al. Kidney Int. 2002; 61(5): 1588-99.
Puntual	420G>A	Sinónimo	Gly140Gly	Sin cambios	Reynolds DM, et al. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(11): 2342-51.
Puntual	568G>A	Sustitución	Ala190Thr	Indeterminado	Deltas CC. Hum Mutat. 2001; 18(1): 13-24.

**Tabla 3.** Mutaciones identificadas en el exón 2 de PKD2.

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Delección	667delG	Cambio marco lectura	Glu223fs9X	Patogénico	Hateboer N, et al. <i>Kidney Int.</i> 2000; 57(4): 1444-51.
Inserción	693_694insC	Cambio marco lectura	Ile232fs37X	Patogénico	Xenophontos S, et al. <i>Hum Mol Genet.</i> 1997; 6(6): 949-52.

**Tabla 4.** Mutaciones identificadas en el exón 4 de PKD2.

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Pendiente	Pendiente	Sin sentido	Arg306X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Kidney Dis. 2000; 36(4):728-34.
Delección	858delC	Cambio marco lectura	Ser286 fs30X	Patogénico	Aguiari G, et al. Am J Kidney Dis. 1999; 33(5): 880-5.
Puntual	916C>T	Sin sentido	Arg306X	Patogénico	Magistrone R, et al. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(5): 1164-74.
Puntual	917G>A	Sustitución	Arg306Gln	Indeterminado	Stekrova J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(5): 1116-22.
Inserción	934_935insG	Cambio marco lectura	Glu312 fs28X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Hum Genet. 1999; 65(2): 345-52.
Delección	948delA	Cambio marco lectura	Leu316 fs21X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4.
Puntual	958C>T	Sin sentido	Arg320X	Patogénico	Reynolds DM, et al. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(11): 2342-51.
Puntual	964C>T	Sustitución	Arg322W	Indeterminado	Reiterova J, et al. Hum Mutat. 2002; 19(5): 573.
Inserción	973_974insC	Cambio marco lectura	Arg325 fs15X	Patogénico	Veldhuisen B, et al. Am J Hum Genet. 1997; 61(3): 547-55.
Puntual	979A>T	Sin sentido	Arg327X	Patogénico	Koptides M, et al. Hum Mol Genet. 1999; 8(3): 509-13.
Delección	990delC	Cambio marco lectura	Ser330 fs7X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Hum Genet. 1999; 65(2): 345-52.
Puntual	1066G>C	Sustitución	Ala356Pro	Indeterminado	Torra R, et al. Kidney Int. 1999 ; 56(1): 28-33.
Delección	1081delC	Cambio marco lectura	Arg361 fs13X	Patogénico	Stekrova J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(5): 1116-22.
Pendiente	Pendiente	Pendiente	Pendiente	Pendiente	Veldhuisen B, et al. Am J Hum Genet. 1997; 61(3): 547-55.

**Tabla 5.** Mutaciones identificadas en el exón 5 de PKD2.

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Pendiente	Pendiente	Sin sentido	Tyr429X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Hum Genet. 1999; 65(2): 345-52.
Inserción	124_125ins52	Cambio marco lectura	Pendiente	Patogénico	Magistrone R, et al. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(5): 1164-74.
Puntual	1139G>A	Sin sentido	Trp380X	Patogénico	Mochizuki T, et al. Science. 1996; 272: 1339-42.
Puntual	1158T>A	Sin sentido	Tyr386X	Patogénico	Magistrone R, et al. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(5): 1164-74.
Delección	1193delC	Cambio marco lectura	Thr398fs53X	Patogénico	Veldhuisen B, et al. Am J Hum Genet. 1997; 61(3): 547-55.
Delección	1194_1195del AA	Cambio marco lectura	Thr398fs9X	Patogénico	Magistrone R, et al. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(5): 1164-74.
Puntual	1213C>T	Sin sentido	Gln405X	Patogénico	Demetriou K, et al. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15(2): 205-11.
Delección	1218delT	Cambio marco lectura	Val406fs45X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Hum Genet. 1999; 65(2): 345-52.
Delección	1220_1253delCTAGCCTCA AGAAAAATGTCTGGCTG GACCGAGG	Cambio marco lectura	Ala407fs33X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4.
Puntual	1240T>G	Sustitución	Trp414Gly	Indeterminado	Veldhuisen B, et al. Am J Hum Genet. 1997; 61(3): 547-55.
Puntual	1249C>T	Sin sentido	Arg417X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Kidney Dis. 2000; 36(4): 728-34.
Puntual	1258A>G	Sustitución	Arg420G	Indeterminado	Stekrova J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(5): 1116-22.
Delección	1275_1279delCTTCT	Cambio marco lectura	Asp425fs7X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4.

**Tabla 6.** Mutaciones identificadas en el exón 6 de PKD2 (I).

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Inserción	1335_1336 ins4	Pendiente	Pendiente	Patogénico	Torra R, et al. Am J Kidney Dis. 2000; 36(4): 728-34.
Duplicación	1339_1345 dupGCAACAG	Cambio marco lectura	Gly449fs23X	Patogénico	Stekrova J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(5): 1116-22.
Delección	1363delT	Cambio marco lectura	Trp455fs5X	Patogénico	Veldhuisen B, et al. Am J Hum Genet. 1997; 61(3): 547-55.
Delección	1365_1377delGCAATT TCAGCCT	Cambio marco lectura	Trp455fs1X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4.
Inversión	1367_1373CompinvTGAAATT; 1377_1380delTTTA	Múltiples entradas	Gln456_Gln458indelLeu LysLeu;Asn457fs5X	Patogénico	Torra R, et al. Kidney Int.1999; 56(1): 28-33.
Puntual	1390C>T	Sin sentido	Arg464X	Patogénico	Pei Y, et al. J Am Soc Nephrol. 1998; 9(10): 1853-60.
Delección	1434_1436delTAT	Delección	Ile479del	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2):143-4.

**Tabla 6.** Mutaciones identificadas en el exón 6 de PKD2 (II).

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Delección	1445delT	Cambio marco lectura	Phe482fs31X	Patogénico	Veldhuisen B, et al. Am J Hum Genet. 1997; 61(3): 547-55.
Delección	1446_1449delCTTT	Cambio marco lectura	Phe482fs30X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Kidney Dis. 2000; 36(4): 728-34.
Delección	1450delA	Cambio marco lectura	Ile484fs29X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4.
Puntual	1480G>T	Sin sentido	Glu494X	Patogénico	Veldhuisen B, et al. Am J Hum Genet. 1997; 61(3): 547-55.
Inserción	1508_1509insT	Cambio marco lectura	Phe503fs22X	Patogénico	Pei Y, et al. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(7): 1524-9.
Delección	1510_1536delAGGAGTTTCT GGAATTGTCTGGATGTT	Delección	Arg504_Val512 delRSFWNCLV	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4.
Puntual	1532A>T	Sustitución	Asp511Val	Indeterminado	Reynolds DM, et al. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(11): 2342-51.

**Tabla 7.** Mutaciones identificadas en el exón 7 de PKD2.

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Duplicación	1346_1369dup GTGGTGTGATTCCA TCTTGGCAAT	Cambio marco lectura	Phe457fs520 X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Kidney Dis. 2000; 36(4): 728-34.
Puntual	1609C>T	Sin sentido	Gln537X	Patogénico	Magistrone R, et al. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(5): 1164-74.
Delección	1616_1617 delTG	Cambio marco lectura	Leu539fs9X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4.
Delección	1624delC	Cambio marco lectura	Gln542fs19X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000; 25(2): 143-4.
Puntual	1663C>T	Sin sentido	Gln555X	Patogénico	Viribay M, et al. Hum Genet. 1997; 101(2): 229-34.
Delección	1701_1704 delTTTT	Cambio marco lectura	Phe567fs15X	Patogénico	Viribay M, et al. Hum Genet. 1997; 101(2): 229-34.

**Tabla 8.** Mutaciones identificadas en el exón 8 de PKD2.

Tipo variación nucleótido	Cambio de nucleótido	Tipo variación AA	Cambio de AA	Significado clínico	Referencia
Puntual	1753C>T	Sin sentido	Gln585X	Patogénico	Torra R, et al. <i>Kidney Int.</i> 1999; 56(1): 28-33.
Delección	1728delC	Cambio marco lectura	Ala594fs15X	Patogénico	Veldhuisen B, et al. <i>Am J Hum Genet.</i> 1997; 61(3): 547-55.
Puntual	1894T>C	Sustitución	Cys632Arg	Indeterminado	Magistrone R, et al. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2003; 14(5): 1164-74.

**Tabla 9.** Mutaciones identificadas en el exón 9 de PKD2.

Tipo variación nucleótido	Cambio de nucleótido	Tipo variación AA	Cambio de AA	Significado clínico	Referencia
Delección	1947delT	Cambio marco lectura	Ile649fs24X	Patogénico	Stekrova J, et al. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2004; 19(5): 1116-22.
Delección	1998_2001delCTTT	Cambio marco lectura	Phe666fs6X	Patogénico	Magistrone R, et al. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2003; 14(5): 1164-74.

**Tabla 10.** Mutaciones identificadas en el exón 10 de PKD2.

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Delección	2023_2024delAT	Cambio marco lectura	Met675fs6X	Patogénico	Hateboer N, et al. <i>Kidney Int.</i> 2000; 57(4): 1444-51.
Delección	2050_2052delTAC	Delección	Tyr684del	Patogénico	Watnick T, et al. <i>Nat Genet.</i> 2000; 25(2): 143-4.
Delección	2050_2053delTACT	Cambio marco lectura	Tyr684fs2X	Patogénico	Reiterova J, et al. <i>Hum Mutat.</i> 2002; 19(5): 573.
Delección	2051_2054delACTC	Cambio marco lectura	Tyr684fs2X	Patogénico	Torra R, et al. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2000; 36(4): 728-34.
Inserción	2073_2074insCG	Cambio marco lectura	Ala692fs24X	Patogénico	Rossetti S, et al. <i>Kidney Int.</i> 2002; 61(5): 1588-99.

**Tabla 11.** Mutaciones identificadas en el exón 11 de PKD2.

<b>Tipo variación nucleótido</b>	<b>Cambio de nucleótido</b>	<b>Tipo variación AA</b>	<b>Cambio de AA</b>	<b>Significado clínico</b>	<b>Referencia</b>
Delección	2151delG	Cambio marco lectura	Leu717fs19X	Patogénico	Viribay M, et al. Hum Genet. 1997; 101(2) : 229-34.
Duplicación	2159dupA	Cambio marco lectura	Asn720fs4X	Patogénico	Pei Y, et al. Kidney Int. 1998; 53(5): 1127-32.
Delección	2159delA	Cambio marco lectura	Asn720fs16X	Patogénico	Pei Y, et al. Kidney Int. 1998; 53(5): 1127-32.
Delección	2198del GAGGCAAGTAAA	Cambio marco lectura	Gly733fs33X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Hum Genet. 1999; 65(2): 345-52.
Delección	2207delT	Sin sentido	Leu736X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Hum Genet. 1999; 65(2): 345-52.
Delección	2208_2213del AAACTT	Delección	Leu736_Asn 737del	Patogénico	Stekrova J, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(5): 1116-22.
Puntual	2224C>T	Sin sentido	Arg742X	Patogénico	Magistrone R, et al. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(5): 1164-74.
Inserción	2238_2239insA	Cambio marco lectura	Gly747fs5X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Hum Genet. 1999; 65(2): 345-52.

**Tabla 12.** Mutaciones identificadas en el exón 12 de PKD2.

Tipo variación nucleótido	Cambio de nucleótido	Tipo variación AA	Cambio de AA	Significado clínico	Referencia
Puntual	2286C>A	Sin sentido	Tyr762X	Patogénico	Veldhuisen B, et al. Am J Hum Genet. 1997; 61(3): 547-55.

**Tabla 13.** Mutaciones identificadas en el exón 13 de PKD2.

Tipo variación nucleótido	Cambio de nucleótido	Tipo variación AA	Cambio de AA	Significado clínico	Referencia
Puntual	2398A>C	Sustitución	Met800Leu	Indeterminado	Reiterova J, et al. Hum Mutat. 2002; 19(5): 573.
Puntual	2407C>T	Sin sentido	Arg803X	Patogénico	Deltas CC. Hum Mutat. 2001; 18(1): 13-24.
Puntual	2419C>T	Sin sentido	Arg807X	Patogénico	Viribay M, et al. Hum Genet. 1997; 101(2): 229-34.
Puntual	2420G>A	Sustitución	Arg807Gln	Indeterminado	Magistrone R, et al. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(5): 1164-74.
Inserción	2422_2423insA	Cambio marco lectura	Ser808fs3X	Patogénico	Watnick T, et al. Nat Genet. 2000;25(2): 143-4.
Inserción	2436_2437insT	Sin sentido	Glu813X	Patogénico	Iglesias DM, et al. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15(4): 477-80.
Puntual	2440G>T	Sin sentido	Glu814X	Patogénico	Rossetti S, et al. Kidney Int. 2002; 61(5): 1588-99.
Puntual	2509G>T	Sin sentido	Glu837X	Patogénico	Viribay M, et al. Hum Genet. 1997; 101(2): 229-34.
Sustitución	2511_2512 delAGinsC	Cambio marco lectura	Asn838fs6X	Patogénico	Torra R, et al. Kidney Int. 1999 ; 56(1): 28-33.

**Tabla 14.** Mutaciones identificadas en el exón 14 de PKD2.

Tipo variación nucleótido	Cambio de nucleótido	Tipo variación AA	Cambio de AA	Significado clínico	Referencia
Puntual	2533C>T	Sin sentido	Arg845X	Patogénico	Deltas CC. Hum Mutat. 2001; 18(1): 13-24.
Delección	2584_2585 delGC	Cambio marco lectura	Ala862fs29X	Patogénico	Torra R, et al. Am J Kidney Dis. 2000; 36(4): 728-34.
Puntual	2614C>T	Sin sentido	Arg872X	Patogénico	Magistroni R, et al. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(5): 1164-74.
Puntual	2657A>G	Sustitución	Asp886Gly	Indeterminado	Reynolds DM, et al. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(11): 2342-51.

**Tabla 15.** Mutaciones identificadas en el exón 15 de PKD2

Tipo variación nucleótido	Cambio de nucleótido	Tipo variación AA	Cambio de AA	Significado clínico	Referencia
Puntual	2814A>G	Sinónimo	Gln938Gln	Indeterminado	Deltas CC. Hum Mutat. 2001; 18(1): 13-24.

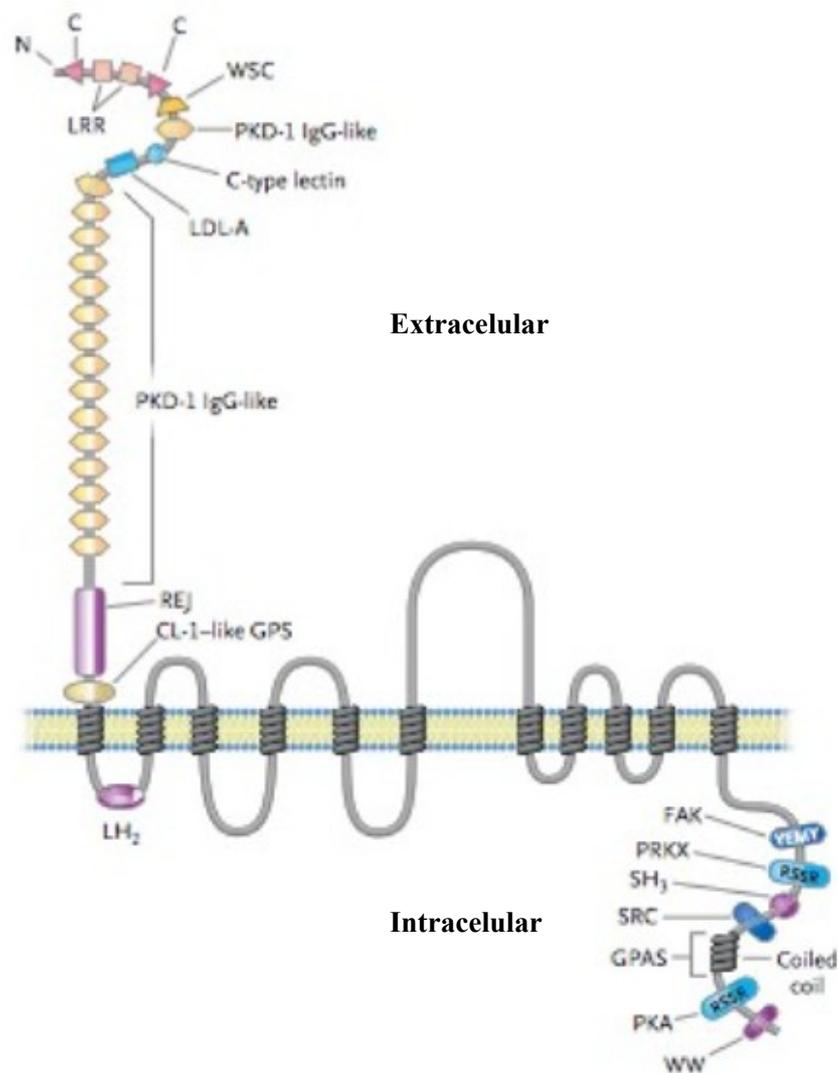
- **POLYQUISTINA 1 Y POLYQUISTINA 2**

La proteína codificada por el gen PKD1 es la poliquistina 1. Se trata de una proteína de membrana de gran tamaño (462 kD) localizada en las células del epitelio tubular renal, conductos biliares y pancreáticos. La poliquistina 1 se encuentra sobreexpresada en la mayoría pero no en todos los quistes de los pacientes con PQRAD. Tiene 11 regiones que atraviesan la membrana, una secuencia intracitoplasmática pequeña (C-terminal) con múltiples lugares para la fosforilación y respuesta a las señales de transducción, y un dominio extracelular muy grande (N-terminal) involucrado en las uniones entre proteínas, células y en las interacciones célula-matriz (Figura 2). La poliquistina 1 funciona como un receptor de membrana, capaz de unirse e interactuar con proteínas, carbohidratos y lípidos, y obtener respuestas intracelulares a través de la fosforilación<sup>67</sup>. El complejo poliquistina actúa como un mecanosensor, recibiendo señales de la matriz extracelular (a través de uniones focales), de las células adyacentes (a través de uniones celulares) y de la luz tubular (a través de los cilios) y las traduce en respuestas celulares que regulan la proliferación, adhesión, migración, diferenciación y maduración esencial para el control del diámetro de los túbulos renales y morfogénesis renal<sup>136</sup>.

En la porción extracelular de la poliquistina 1 existen múltiples dominios<sup>68, 120</sup>, incluyendo dos cisteínas que flanquean una zona rica en repeticiones de leucina, capaz de unirse al colágeno, fibronectina y laminina; un dominio con homología a componentes de respuesta al estrés y de la integridad de la pared celular (WSC), lo que sugiere que la proteína pueda ser capaz de interactuar con carbohidratos; la primera de las 16 repeticiones similar a IgG, que interactúa con las tirosinas fosfatasa de receptores; un dominio relacionado con una lipoproteína A de baja densidad (LDL-A); un dominio de

## *Introducción*

lectina tipo C con capacidad de unir carbohidratos calcio dependiente; quince repeticiones adicionales con semejanza a IgG con pliegues de superficie tipo  $\beta$  capaces de unirse a ligandos proteicos; y un dominio homologo al receptor “egg jelly” y otro de latrofilina (semejante a CL-1) sugestivo de ser un sitio de proteolisis <sup>101</sup>. También se sugiere el potencial de la proteína para interactuar con lípidos por la presencia de un dominio de lipooxigenasa (LH<sub>2</sub>) en la porción intracelular del primer dominio transmembrana. Los 200 aminoácidos que conforman la porción intracelular del extremo C terminal contienen varios sitios de interacción con proteínas y de señalización vía fosforilación, incluyendo un dominio coiled-coil <sup>102</sup>, un sitio de activación de la proteína G heterotrimérica (GPAS) y dos sitios ricos en prolina (SH3, WW) –sitio de homología src tipo 3 (SH3) y un posible sitio WW- así como sitios de tirosinas específicas para ser fosforiladas por c-src (aminoácido Y4237 en la secuencia consenso YEMV), y la quinasa de adhesión focal (FAK) (aminoácido Y4127), y los sitios de fosforilación en serina por la proteína quinasa A (PKA), (aminoácido S4252 en la secuencia consenso RSSR) y la proteína quinasa X (PRKX) (aminoácido S4161) <sup>11, 67, 157, 161</sup>.

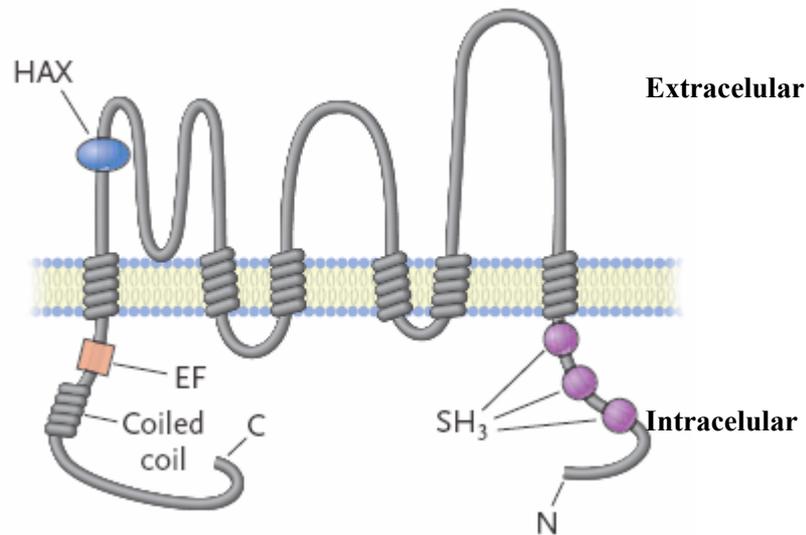


**Figura 2.** Estructura de la Poliquistina 1.

El gen PKD2 codifica la poliquistina 2, una proteína de membrana de 110 kD, expresada en las células del túbulo distal, colector y asa de Henle, con una estructura similar a los canales voltaje dependiente de calcio y sodio <sup>87, 93, 152</sup>.

La poliquistina 2 consta de seis dominios transmembrana con una región de homología de poro en el recodo entre los dominios transmembrana 5 y 6, y los dominios

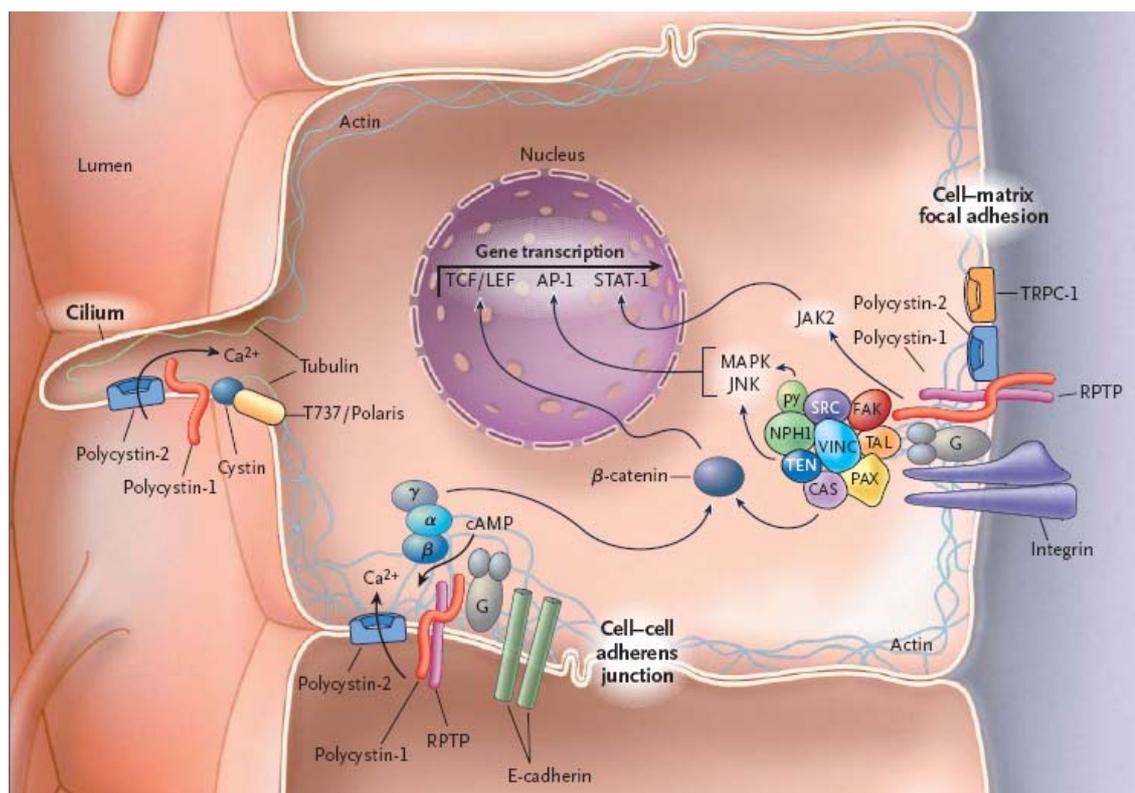
N- y C-terminales intracelulares, así como por un posible dominio de interacción con actina (HAX). El extremo C-terminal contiene un dominio coil-coiled, posibles sitios de fosforilación y un dominio hand EF <sup>11, 156</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Estructura de la poliquistina 2.

La poliquistina 1 y la poliquistina 2 interactúan a través de su extremo carboxiterminal <sup>89</sup>, mediado por el dominio coiled-coil de la poliquistina 2 situado en el exón 12 y 13 de la poliquistina 2 según Hateboer y colaboradores <sup>63</sup>, y a través de la región de la poliquistina 2 comprendida entre el codón 872 y el extremo carboxiterminal (exón 14 y 15) según lo publicado por Qian y colaboradores <sup>102</sup>, y referido posteriormente por Hayashi <sup>64</sup>. La poliquistina 1, localizada en los cilios actúa como receptor de señales, se une a la poliquistina 2 y la activa, originando un flujo rápido de Ca<sup>2+</sup> a través de canales catiónicos inespecíficos formados por la poliquistina 2 <sup>50, 57, 79, 93, 152</sup> (Figura 4). Además de localizarse en los cilios, la poliquistina 1 se encuentra en la interfase célula-matriz, y

célula-célula. En cada uno de estos lugares funciona como un sensor del medio extracelular e interactúa con proteínas de la membrana celular y con la actina y tubulina del citoesqueleto, y traduce las señales por medio de la fosforilación intracelular regulando la transcripción génica (Figura 4).

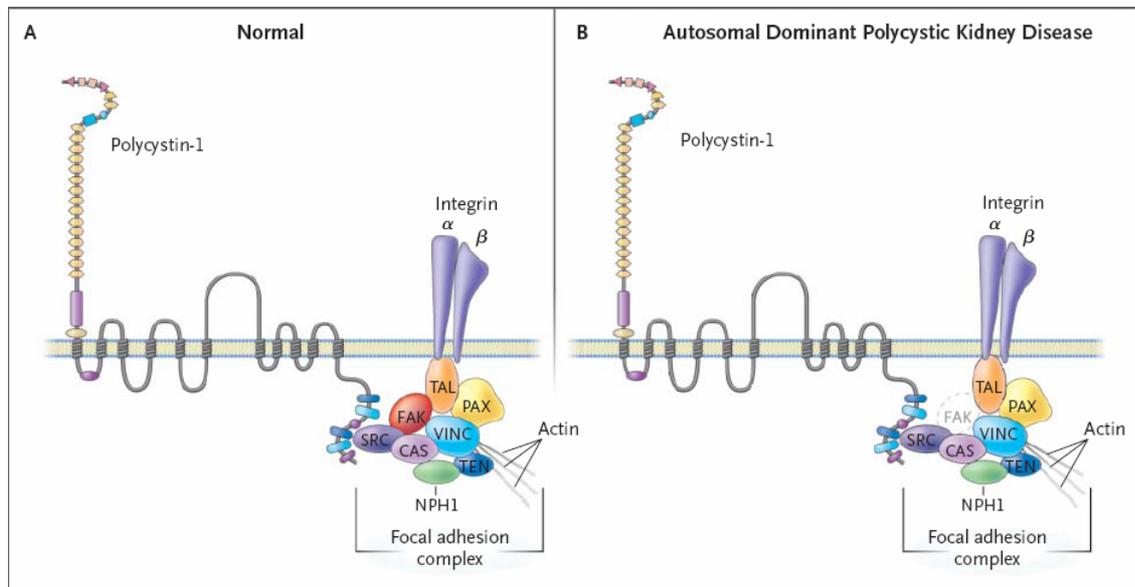


**Figura 4.** Funciones de la poliquistina 1.

La poliquistina 1 interactúa con la poliquistina 2, con la integrina  $\alpha_2\beta_1$ , con el receptor tirosin-fosfatasa (RPTP) y con la E-caderina en las membranas celulares, en las uniones focales, en las uniones intercelulares y en los cilios del túbulo colector<sup>67</sup>. A nivel intracelular, la poliquistina 1 interactúa con las proteínas de adhesión focal talina (TAL), paxilina (PAX), vinculina (VINC), quinasa de adhesión focal (FAK), c-src (SRC), p130-cas (CAS), nefroquistina (NPH1), quinasa pyk-2 rica en prolina (Py) y tensina (TEN)

(Figura 5); y con las proteínas de la unión intercelular  $\beta$ ,  $\alpha$ . y  $\gamma$ -catenina y E-cadherina, que pueden regular las uniones focales célula-matriz y célula-célula, respectivamente <sup>11</sup>,

157



**Figura 5. Complejos de adhesión focal de la poliquistina 1.** El panel A muestra un epitelio renal normal, donde la poliquistina 1 interacciona con un complejo multiproteico compuesto por proteínas de adhesión focal, incluyendo la quinasa de adhesión focal (FAK). En los pacientes con PQRAD, aunque se forman complejos de adhesión focal que interaccionan con la poliquistina 1, éstos carecen de FAK.

La poliquistina 2 y el canal 1 del receptor transitorio del potencial de calcio (TRCP-1) pueden facilitar la entrada de calcio al citosol, que actúa como un segundo mensajero intracelular. El segundo mensajero AMP cíclico (cAMP), así como las proteínas G pueden regular la función de las poliquistinas a través de la interacción con un sitio específico del extremo C-terminal de la poliquistina 1. El extremo C terminal de la poliquistina 1 contiene sitios para la fosforilación de serinas (por la protein quinasa A y X) y de tirosinas (por c-src y quinzas de adhesión focal), así como un dominio src rico en prolina (SH-3) y probables lugares WW (figura 4). La cascada de transducción de señales inducidas por el complejo poliquistina incluye la ruta Wnt (por medio de  $\beta$ -catenina a través de los factores

de transcripción de células T (TCF) y de incremento linfoide (LEF)), la vía de adhesión focal (por medio de MAP quinasa (MAPK), JUN quinasa (JUNK), a través del factor de transcripción de la proteína activadora 1 (AP-1)) y la vía JAK2 a través del factor de transcripción STAT1, desencadenando una regulación transcripcional que afecta a la proliferación, apoptosis, diferenciación epitelial, polaridad, adhesión, migración, y forma celular, y al diámetro tubular, todos ellos componentes de la morfogénesis renal <sup>11, 93, 144, 156</sup>.

- **HIPÓTESIS DEL “SEGUNDO HIT”**

Los pacientes con PQRAD son heterocigotos. Es necesario que se produzca una mutación en la línea germinal de uno de los genes (PKD1 o PKD2) para generar el fenotipo quístico. Un portador lleva una copia mutada del gen en todas sus células incluidas las renales. La copia normal es suficiente para mantener la producción normal de poliquistina, asegurando la funcionalidad celular. Si, en un momento dado, una célula sufre una mutación en la copia normal, esta célula deja de tener la capacidad para sintetizar poliquistina y comienza a proliferar, convirtiéndose en el origen de un quiste. Según este modelo, conocido como el de “two hits”, o de los dos eventos mutacionales, todas las células de un quiste tienen en sus poliquistinas dos mutaciones, una heredada y otra adquirida. La mutación heredada es la misma en todos los quistes de un individuo, pero la adquirida es específica de cada quiste <sup>156</sup>.

No está claro que sean precisos dos eventos mutacionales para iniciar la formación de quistes. Otra posibilidad, es que una vez que se inicia la formación de un quiste, un segundo evento mutacional provoque la expansión y progresión del quiste.

## *Introducción*

En algunos pacientes acontece mutación en ambos genes PKD1 y PKD2 (transheterocigotos), teniendo la enfermedad un curso clínico más grave que los pacientes con mutación en un solo gen <sup>11</sup>.

## **PATOGENIA**

---

No está claro el mecanismo de formación de los quistes. Las células epiteliales de la pared de los túbulos se evaginan, separándose definitivamente de los mismos (Figura 6).



**Figura 6.** Mecanismo de formación de quistes en PQRAD.

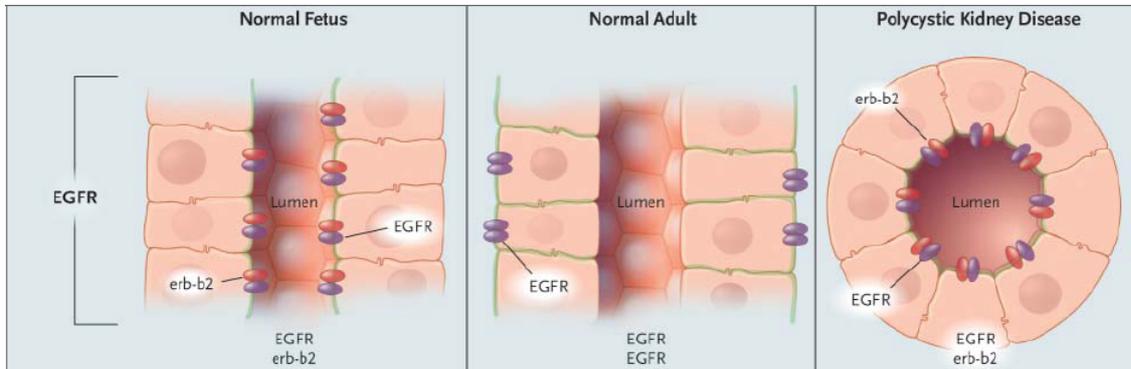
Los procesos que resultan esenciales para el desarrollo y el crecimiento progresivo de los quistes renales comprenden:

a) Diferenciación y maduración celular anormal

Para que se lleve a cabo el normal crecimiento y diferenciación renal es esencial un balance equilibrado entre la proliferación y la apoptosis celular. Este proceso se altera en la PQRAD, proceso en el que la apoptosis persiste de forma anormal y destruye el parénquima renal normal, mientras que persiste la proliferación de las células epiteliales de los quistes, acompañado de una secreción de fluido exagerada. En situación de normalidad, la proliferación de las células epiteliales del túbulo renal cesa antes del nacimiento; sin embargo, en los pacientes con PQRAD, las células epiteliales de los quistes proliferan anormalmente a lo largo de la vida. A medida que los quistes se expanden, afectan al parénquima adyacente. La “presión” de los quistes en expansión, consecuencia de la proliferación celular epitelial del quiste, de la secreción de NaCl y de líquido hacia la luz pueden distorsionar la delicada red tubulointersticial de capilares, linfáticos, arteriolas y vénulas, produciendo alteraciones funcionales del parénquima circulante. Esta anomalía parece que pueda conducir a la destrucción final de tejidos normales. La hipertrofia de las nefronas restantes compensa la pérdida progresiva de masa parenquimatosa durante varios años pero, finalmente, la cantidad de parénquima no quístico disminuye tanto que, en la enfermedad terminal, tan sólo permanecen los quistes.

El EGF juega un papel importante en el crecimiento de los quistes. Las células epiteliales de los quistes de los pacientes con PQRAD son muy susceptibles al estímulo de proliferación de EGF. Además, el fluido de los quistes contiene EGF, que es secretado a la luz en cantidad suficiente para inducir proliferación. La sobreexpresión y anormal

localización de los receptores de EGF en la superficie apical (luz) de los quistes genera un ciclo de estimulación autocrino-paracrino de proliferación de los mismos (Figura 7)<sup>86, 156</sup>.



**Figura 7.** Polarización del factor de crecimiento epidérmico en el epitelio de un feto, de un adulto y de un paciente con PQRAD.

Otros factores de crecimiento adicionales, como citoquinas, factores lipídicos, ATP, cAMP, situados en el interior de los quistes, tienen efectos proliferativos en las células epiteliales, estimulando el crecimiento de los quistes dependiente de EGF.

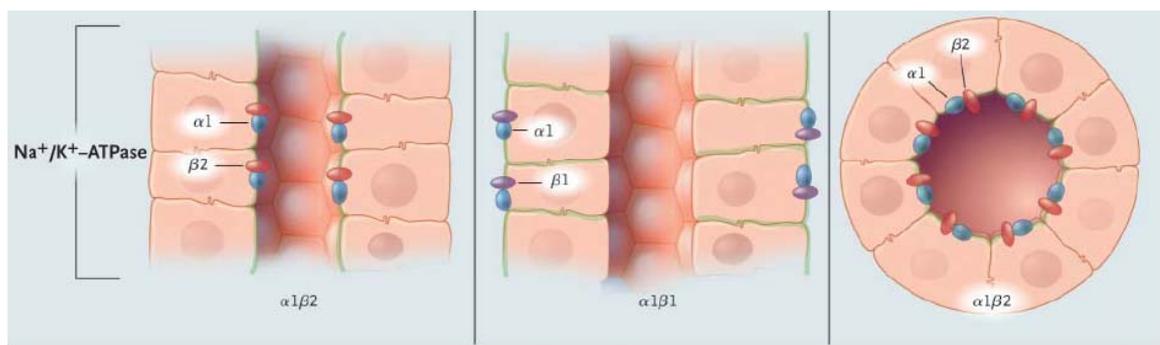
b) Alteración de la organización y del metabolismo de la matriz extracelular

En los pacientes con PQRAD existen anormalidades en la estructura de la membrana basal (más densa), en la composición de la matriz intersticial, en los niveles de metaloproteinasas de la matriz (aumento MMP-1 y MMP-9) y sus inhibidores (aumento TIMP-1), y alteraciones en el número de los receptores de la integrina. En los estadios iniciales del desarrollo de los quistes renales, los cambios en la expresión del colágeno I y IV, de activadores e inhibidores de metaloproteinasas, de integrinas y de  $\beta$ -catenina pueden demostrar el papel fundamental del remodelado de la matriz extracelular en la patogenia de los quistes renales<sup>103, 156</sup>.

c) Acumulación de líquido dentro del segmento tubular en expansión.

Un quiste es una estructura histológica que deriva de una sola célula, que sufre proliferación para dar lugar a la monocapa de células epiteliales que constituyen la pared quística. Estas células presentan una polaridad alterada en la PQRAD, y así los complejos  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa pasan a estar en posición apical (luz), lo que provoca que el agua y los solutos fluyan hacia la cavidad quística, contribuyendo al llenado del quiste (Figura 8).

Los estudios moleculares de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de los complejos  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa en los riñones normales contienen complejos  $\alpha_1\beta_1$ , que están localizados en la región basolateral del túbulo. Los pacientes con PQRAD contienen complejos  $\alpha_1\beta_2$  en la membrana apical. En los fetos normales, la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa está también compuesta de complejos  $\alpha_1\beta_2$  ubicados en la membrana apical. Parece que en los pacientes afectados de PQRAD, existe un fallo en la regulación de la transcripción de la isoforma  $\beta_2$  después del nacimiento lo que facilita el emplazamiento erróneo de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa a la membrana apical.



**Figura 8.** Polarización del complejo  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa en el epitelio de un feto, un adulto y un paciente con PQRAD.

Otros transportadores relacionados con el acúmulo de líquido dentro de los quistes incluyen la presencia de canales de agua acuaporina 1 y 2 en el epitelio de los quistes. Los

altos niveles de ATP liberados por la membrana apical en pacientes con PQRAD pueden exacerbar la secreción de fluido. La secreción de los quistes puede depender de potentes secretagogos (arginina, vasopresina, PGE2, agonistas adrenérgicos, adenosina y lípidos no identificados) estimulantes del mecanismo de AMPc<sup>155</sup>. El aumento de los niveles de AMPc intracelular activa los canales de cloro de la membrana plasmática apical, lo que permite la secreción de este ión del medio extracelular a la orina. El CFTR es un canal de cloro presente en la mayoría de las células epiteliales tubulares. En los quistes aislados, en los cuales no puede penetrar el filtrado glomerular, parece ser que la maquinaria para la absorción de Na<sup>+</sup> está regulada a la baja y para el transporte de Cl<sup>-</sup> a través de CFTR al alza, lo que conduce a una reversión del flujo neto de solutos de absorción a secreción.

Se ha visto que el crecimiento renal y de los quistes es un proceso continuo a lo largo de la vida, y que existe una estrecha relación entre el crecimiento de los quistes y el progresivo desarrollo de insuficiencia renal<sup>22, 53, 59</sup>. Los riñones de los pacientes con PKD1 son más grandes en el momento del diagnóstico, y su velocidad de crecimiento es mayor, que en los pacientes con PKD2.

## CLÍNICA

---

La PQRAD conduce a insuficiencia renal. Otras manifestaciones renales incluyen hipertensión, infecciones del tracto urinario, hematuria, proteinuria, nefrolitiasis, dolor en flanco y quizás carcinoma renal.

- **MANIFESTACIONES RENALES**

- **ANORMALIDADES PRECOCES EN LA FUNCIÓN RENAL**

La capacidad de concentración urinaria se altera en estadios precoces de la enfermedad. Los niveles de vasopresina están aumentados, resultado de la alteración en la arquitectura medular que acontece en la PQRAD.

Estudios recientes sugieren que los defectos en la concentración urinaria y los niveles aumentados de vasopresina pueden contribuir a la cistogénesis, que conduce a hiperfiltración glomerular, HTA y progresión hacia la insuficiencia renal. Por otra parte, la menor capacidad de concentración urinaria resultado del defecto medular de retener amonio y transferirlo a la orina, puede contribuir a los bajos valores de pH urinario, de concentración de citrato en orina y predisponer a la formación de litiasis <sup>145</sup>.

- **HEMATURIA**

La hematuria, que suele presentarse como hematuria macroscópica, está presente en el 35-50 % de los pacientes con PQRAD y puede ser el síntoma de presentación. Es menos frecuente en los pacientes con mutación en PKD2 <sup>11,42</sup>.

Son factores desencadenantes la infección de un quiste o un esfuerzo físico, que provocan la ruptura de quistes <sup>23</sup>. Aparece de forma súbita y persiste como sangrado macro o microscopio de 2 a 7 días. Con menos frecuencia se debe a hemorragia intraquística, cálculos renales, infección quística o tumores malignos <sup>74</sup>. Se han descrito casos de glomerulonefritis incidentales en el contexto de PQRAD, por lo que el sedimento urinario debe ser examinado cuidadosamente en busca de cilindros hemáticos durante el sangrado.

○ **PROTEINURIA**

La proteinuria superior a 300 mg/dL es infrecuente en los pacientes con PQRAD (27 %), estando su cuantía relacionada con el descenso del filtrado glomerular <sup>127</sup>. Los pacientes con proteinuria establecida tienen más presión arterial media, mayor tamaño renal, menor aclaramiento de creatinina y peor pronóstico renal junto con un incremento de la morbi-mortalidad cardiovascular <sup>19, 22</sup>.

La excreción urinaria de proteínas es generalmente inferior a 1 gr. / 24 horas <sup>41, 42, 144</sup>; la asociación con el síndrome nefrótico es poco frecuente y cuando aparece debe descartarse una enfermedad glomerular <sup>25</sup>. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la patología glomerular más frecuente en pacientes con PQRAD.

○ **INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO**

Aproximadamente el 30-50 % de los pacientes con PQRAD tendrán una o más infecciones del tracto urinario a lo largo de su vida, siendo la incidencia menor en pacientes con mutación en PKD2. Al igual que en la población general, la incidencia se eleva en mujeres, siendo *Escherichia Coli* el agente etiológico más probable. Las infecciones más frecuentes serán infecciones de quistes o pielonefritis agudas. Con menos frecuencia aparecerán abscesos perinefríticos o bacteriemias secundarias <sup>41, 144</sup>.

Los primeros síntomas clínicos de pielonefritis e infección de quistes son fiebre y dolor en flanco asociado o no con bacteriemia, por lo que distinguir entre estas dos entidades es difícil; la presencia de cilindros leucocitarios en el sedimento va a favor de pielonefritis <sup>38</sup>.

○ **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La HTA es la complicación más frecuente de la PQRAD; ocurre en el 60 % de los pacientes antes de que desarrollen insuficiencia renal y en el 100 % de los pacientes con IRCT. La edad media de aparición de HTA es a los 30 años <sup>36, 42, 75</sup> y suele preceder en varios años a los cambios medibles de la función renal contribuyendo a la progresión de la insuficiencia renal <sup>22</sup>. Su desarrollo se acompaña de reducción en el flujo renal, aumento en la fracción de filtración, alteraciones en el manejo del sodio y amplias remodelaciones en la vasculatura renal <sup>17</sup>.

La masa ventricular izquierda puede ser mayor debido a un aumento sutil de la presión arterial media <sup>162</sup>. La media de presión arterial fue mayor en aquellos pacientes con proteinuria establecida.

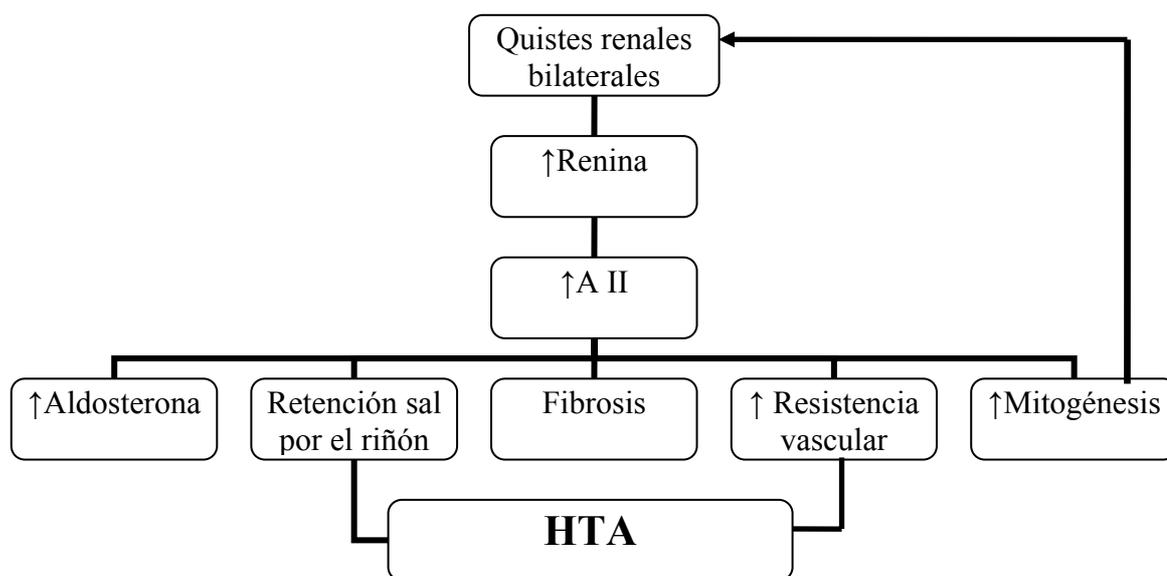
La HTA es menos frecuente en pacientes con mutación en PKD2, y su diagnóstico más tardío.

La patogenia de la HTA en la PQRAD se soporta sobre la hipótesis de que el estrechamiento y compresión del árbol vascular causa isquemia y activación del SRAA, lo cual es congruente con el hecho de que el grado de HTA precoz varíe con los cambios estructurales y que existan células que contienen renina en las arterias distorsionadas por los quistes, y en el tejido conectivo que rodea los quistes <sup>17, 111</sup>. La renina también es producida por las células epiteliales de los quistes, de forma que la concentración de renina en el contenido de los quistes de los pacientes con PQRAD está aumentada frente al contenido en los quistes simples. Aunque esta renina no contribuye a la hipertensión promueve la hiperplasia epitelial y el crecimiento de los quistes (Figura 9). La AII es un factor de crecimiento para las células epiteliales del túbulo proximal y estimula TGF- $\beta$ ,

bFGF y PDGF que conducen a aumentar la producción y acúmulo de la matriz extracelular que contribuye a la fibrosis renal (Figura 9).

Se ha implicado también a la actividad aumentada del SNS en la génesis de la HTA, incluso en aquellos pacientes con función renal normal <sup>77</sup>. El aumento de la actividad simpática podría ser secundario a la estimulación del SRAA inducido por la expansión de los quistes. No se ha visto diferencia en los niveles séricos de noradrenalina entre los pacientes normotensos e hipertensos con PQRAD; sin embargo, los niveles de catecolaminas son más altos en pacientes con PQRAD hipertensos sin insuficiencia renal que en los pacientes con HTA esencial.

El papel de la retención de hormonas vasoactivas y sodio en la génesis de la HTA está menos claro. Aunque los pacientes con PQRAD tienen un volumen expandido, el volumen plasmático tiende a ser similar al encontrado en pacientes normotensos con PQRAD. El volumen de líquido extracelular está expandido en los pacientes mucho antes del inicio de la insuficiencia renal. El mayor aumento del péptido natriurético plasmático en personas hipertensas con PQRAD, en comparación con personas normotensas, es probablemente una consecuencia del incremento del volumen extracelular y plasmático.



**Figura 9.** Patogénesis de la HTA en la PQRAD.

#### ○ NEFROLITIASIS

La prevalencia de nefrolitiasis en pacientes con PQRAD es del 20 %. En los pacientes con PQRAD se desarrollan calcificaciones en el parénquima renal (nefrocalcinosis) y en el sistema colector urinario (nefrolitiasis) <sup>41, 42</sup>. Los cálculos se suelen componer de ácido úrico, oxalato cálcico o de ambos <sup>54, 149</sup>. El éstasis urinario secundario a la anatomía renal distorsionada y los factores metabólicos juegan un papel importante en su patogénesis. Entre los factores metabólicos implicados se incluyen los descensos en la excreción de amonio, el pH urinario bajo, la baja concentración de citrato, la hiperuricosuria e hipercalcemia <sup>142</sup>.

La presencia de litiasis renal debe ser sospechada en todo paciente con dolor agudo en flanco; sin embargo, establecer el diagnóstico por ecografía es más difícil debido a la presencia de gran número de quistes renales y a la calcificación de dichos quistes. Por lo tanto, la urografía intravenosa puede detectar la mayoría de las litiasis y el TC es más sensible para el diagnóstico de litiasis pequeñas o radiotransparentes.

○ **DOLOR ABDOMINAL Y EN FLANCO**

El dolor es el síntoma más frecuente en los adultos con PQRAD, estando presente en el 60 % de los casos. Suele ser continuo y consecuencia del efecto masa del riñón aumentado de tamaño, de la distensión de la cápsula o la tracción del pedículo. Cuando el dolor es agudo, sugiere complicación como hemorragia, infección de quistes, nefrolitiasis, o tumor <sup>4, 74</sup>.

○ **INSUFICIENCIA RENAL**

La insuficiencia renal se desarrolla antes del final de la sexta década de la vida en, aproximadamente, el 50 % de los pacientes con mutaciones en PKD1 o PKD2. Las necesidades de tratamiento renal sustitutivo son del 2 % en pacientes menores de 40 años, 20-25 % en pacientes de 50 años, 35-45 % para pacientes de 60 años y 50-75 % para pacientes con edades 70-75 años <sup>144</sup>.

La progresión hacia la IRCT está influida por el tipo de gen afectado y por el sexo; así, parece ser más rápida en los pacientes que presentan mutaciones en PKD1 que en los que presentan mutación en PKD2, aunque se observa una enorme variabilidad en el inicio de la PQRAD en los miembros de una familia con el mismo genotipo <sup>12, 42, 62, 63</sup>. La edad media de inicio de tratamiento renal sustitutivo es de 54.3 años en los pacientes con mutación en PKD1 y de 74 años en los pacientes con mutación en PKD2 <sup>12, 62</sup>. Los pacientes con mutación en el extremo 3' de PKD1 tienen enfermedad renal más leve que los pacientes con mutación en el extremo 5'. Además se ha visto que los pacientes con mutación en el extremo 3' de PKD2 tienen menos marcadores de progresión renal (HTA, hematuria,...) que los pacientes con mutación en el extremo 5' <sup>63</sup>. Los pacientes con

mutación en PKD2, que altera el procesamiento del RNA (“splicing”), tienen manifestaciones renales más leves que si presentan otro tipo de mutación<sup>63</sup>; sin embargo, se ha visto que existe una gran heterogeneidad entre pacientes con la misma mutación genética atribuible a la existencia de genes modificadores que pueden aumentar la gravedad del defecto. Entre los genes modificadores se ha descrito el gen que codifica la ECA, o el gen CFTR<sup>32, 96</sup>.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de IRC son el sexo masculino, la raza negra, episodios de hematuria macroscópica antes de los 30 años, diagnóstico de la PQRAD antes de los 30 años, desarrollo de HTA antes de los 35 años, aparición de proteinuria, tres o más embarazos, incremento y rango de crecimiento del tamaño renal, dislipemia, y bajas concentraciones de HDL<sup>15, 22, 73</sup>. La progresión a IRCT es más precoz en los hombres que en las mujeres, especialmente en pacientes con mutación en el gen PKD2. La edad de comienzo de la IRCT es menor cuando la enfermedad es transmitida por la madre que por el padre. Esta heterogeneidad sexual no es totalmente entendida; se piensa que las hormonas sexuales están involucradas en este fenómeno.

Estudios de imagen secuenciales sugieren que el progresivo deterioro de la función renal se correlaciona con el rango de crecimiento renal, siendo mayor este crecimiento en los pacientes con riñones basales mayores<sup>53, 59</sup>. Se ha observado que los pacientes con mutación en PKD2 tienen riñones basales más pequeños y su crecimiento es más lento<sup>69</sup>.

En los pacientes que padecen PQRAD con IRC moderada a grave, el filtrado glomerular parece caer hasta dos veces más rápido que en otros tipos de enfermedad renal progresiva, a razón de unos 4.4-5.9 mL/min/año (excluida la nefropatía diabética)<sup>141, 144</sup>.

○ **CÁNCER RENAL**

La incidencia del cáncer renal no es mayor en individuos con PQRAD que en la población general. La presentación clínica es diferente, cursa con fiebre, síndrome constitucional, edad de presentación más precoz, tumores bilaterales, multicéntricos, de tipo sarcomatoide y metastásicos. La incidencia de cáncer renal no es mayor en hombres que en mujeres con PQRAD <sup>74</sup>.

El diagnóstico es difícil en pacientes con PQRAD y cobra una importancia vital la existencia de signos y síntomas sistémicos (astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre) no asociados a infección quística, o bien, el crecimiento rápido del quiste <sup>54</sup>. Ante la sospecha de un quiste malignizado son útiles la aspiración percutánea y el análisis citológico del líquido extraído. El TC y la RMN, también son pruebas empleadas para el diagnóstico diferencial .

● **MANIFESTACIONES EXTRARRENALES**

La PQRAD está asociada con quistes renales y en muchos casos quistes asintomáticos en el hígado y páncreas. Además, los pacientes pueden presentar otras anormalidades, muchas de las cuales son debidas a un defecto en la diferenciación epitelial y/o función de la matriz extracelular <sup>112</sup>.

Las principales manifestaciones extrarrenales son: aneurismas cerebrales, quistes hepáticos, enfermedad valvular cardiaca, divertículos colónicos y hernias abdominales <sup>142</sup>,

○ **MANIFESTACIONES VASCULARES**

Las poliquistinas 1 y 2 se expresan en la pared muscular de los vasos y en el endotelio, y las alteraciones en estas proteínas pueden alterar la integridad estructural de los vasos, dando lugar a las manifestaciones vasculares de la PQRAD <sup>20, 55, 143</sup>.

Las manifestaciones vasculares más importantes incluyen aneurismas arteriales intracraneales y, más raramente, dolicoestias, dilatación de la raíz aórtica, disección de la aorta torácica y arterias cervicocefálicas <sup>52, 92</sup>.

Los aneurismas intracraneales y dolicoestias aparecen por alteraciones en la lámina elástica interna. La disección de la aorta torácica y de las arterias cervicocefálicas es consecuencia de la alteración de la estructura normal mioelástica de la pared arterial.

Los aneurismas intracraneales son la manifestación vascular más frecuente, con una prevalencia del 6 % en pacientes sin historia familiar de aneurismas y del 22 % en aquellos con historia familiar de aneurismas o hemorragia subaracnoidea. La hemorragia subaracnoidea es la complicación más letal de la enfermedad; causa el 4-7 % de las muertes en pacientes con PQRAD, con una media de edad de presentación de 41 años (menor que en la población general) y con predominio en el sexo masculino <sup>69, 71</sup>.

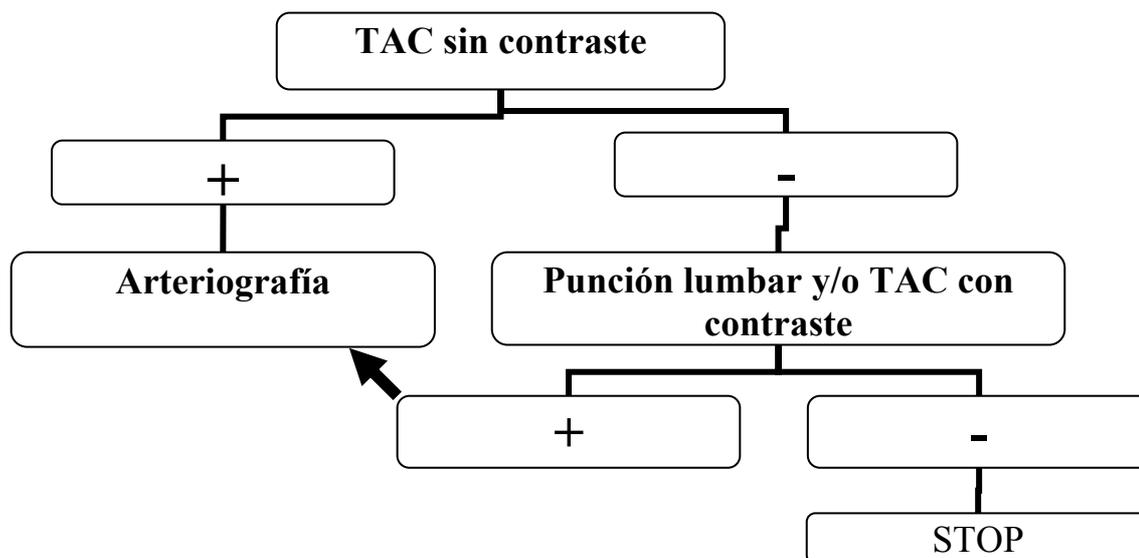
En los pacientes con mutación en el gen PKD1 se observa una correlación fenotipo-genotipo, de forma que los pacientes con mutación en el extremo 5', independientemente del tipo de mutación, presentan con más frecuencia aneurismas intracraneales <sup>114</sup>.

Los aneurismas en los pacientes con PQRAD aparecen predominantemente en la arteria cerebral media, a diferencia de en la población general que suelen localizarse en la arteria carótida interna. El lugar más frecuente de ruptura de los aneurismas es la arteria comunicante anterior. El único signo predictivo de la presencia de aneurismas

intracraneales en pacientes con PQRAD es la existencia de historia familiar de aneurismas intracraneales, o de hemorragia subaracnoidea. La HTA no es un factor necesario para el desarrollo de aneurismas en pacientes con PQRAD, de hecho, en el momento de la rotura del aneurisma la mayoría de los pacientes tienen una función renal normal y, hasta un 30 % la presión arterial no alterada <sup>48</sup>.

El riesgo de ruptura en ausencia de historia previa es menor de 0.05 % por año para aneurismas menores de 10 mm, del 1 % por año para aneurismas 10-24 mm y del 6 % por año para aneurismas mayores de 25 mm. Cuando existe historia previa de ruptura, el riesgo de ruptura es 0.5-1 % por año independientemente del tamaño <sup>7</sup>. El riesgo de ruptura de aneurismas sintomáticos es del 4 % por año. La mayoría de los aneurismas intracraneales son asintomáticos; el signo cardinal de las hemorragias subaracnoideas es la aparición de cefalea súbita, predominantemente difusa, irradiada a la región occipital o cervical; otros síntomas son náuseas, vómitos, fotofobia, déficit neurológicos, temblor, letargia, y pérdidas transitorias de conciencia. El examen físico revela rigidez de nuca, focalidad neurológica y hemorragia retiniana <sup>42, 48, 69</sup>.

Ante la sospecha de hemorragia subaracnoidea o intracerebral debe realizarse una evaluación inmediata. El TC detecta tanto aneurisma como hemorragia subaracnoidea pero, sin embargo, tiene poca sensibilidad para detectar pequeños sangrados. La sensibilidad del TC para detectar hemorragias desciende a medida que pasan los días. Por lo tanto, un TC negativo con alta sospecha de hemorragia subaracnoidea debe seguirse de una punción lumbar a las 6-12 horas observando la presencia de xantocromía y células rojas en el caso de hemorragia subaracnoidea <sup>48</sup>. Si estos hallazgos están presentes debe realizarse una arteriografía (Figura 10).



**Figura 10.** Protocolo diagnóstico en paciente con PQRAD y sospecha de HSA.

El “screening” rutinario de aneurismas intracraneales en pacientes asintomáticos no está indicado ya que la mayoría de los aneurismas son pequeños, tienen un bajo riesgo de ruptura y no requieren tratamiento.

Las indicaciones de “screening” serían pacientes de 20-50 años con buena expectativa de vida, con historia familiar de aneurismas intracraneales o hemorragia subaracnoidea, ruptura previa de aneurisma, diagnóstico previo a intervención quirúrgica con riesgo de inestabilidad hemodinámica, profesión de alto riesgo, ansiedad por parte del paciente, y posición de la mutación en PKD1 sugerente de la presencia de aneurisma <sup>47, 110</sup>. El “screening” debe realizarse con angioTC o, preferentemente, con angioRMN, siendo ésta el procedimiento de elección. La arteriografía vascular no estaría indicada por tratarse de un procedimiento invasivo con elevado riesgo de sangrado o infarto cerebral <sup>110</sup>. Si el estudio es negativo, debe repetirse el “screening” a los 5 años; si se objetiva un nuevo

aneurisma, debe repetirse el estudio de imagen a los 6 meses, ya que se ha visto que los aneurismas de nueva formación tienen mayor riesgo de ruptura <sup>7</sup>. Si a los 6 meses no se objetiva crecimiento, se espaciará el intervalo diagnóstico <sup>121</sup>.

○ **MANIFESTACIONES CARDIACAS**

En el 25-30 % de los pacientes con PQRAD aparecen anomalías valvulares, siendo las más frecuentes el prolapso de válvula mitral (25 %) y la regurgitación aórtica <sup>83</sup>; lesiones menos frecuentes incluyen regurgitación mitral y/o tricuspídea <sup>83, 144</sup>. Las alteraciones en el colágeno y/o matriz extracelular pueden ser responsables de la enfermedad valvular <sup>38, 41</sup>.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos; sin embargo, las lesiones pueden progresar y requerir incluso reemplazamiento valvular.

Se ha sugerido también que la PQRAD se asocia con una mayor incidencia de aneurismas coronarios y se ha constatado la existencia de una mayor masa ventricular izquierda incluso en pacientes con PQRAD normotensos <sup>159, 162</sup>.

○ **MANIFESTACIONES DIGESTIVAS**

Los quistes hepáticos son la manifestación extrarrenal más frecuente de la PQRAD <sup>54</sup>. La prevalencia de quistes hepáticos aumenta con la edad, variando desde el 10 % en pacientes menores de 30 años, a superior al 75 % después de la sexta década. Existe controversia sobre si la prevalencia es mayor en pacientes con mutación en PKD1 o en PKD2. El desarrollo de quistes hepáticos comienza mucho tiempo después del de los quistes renales en la PQRAD <sup>16, 21, 43, 142</sup>. Los quistes que aparecen derivan del epitelio

biliar. La gravedad de la enfermedad quística hepática es paralela a la enfermedad quística renal, pero las excepciones son frecuentes. Aunque existen resultados contradictorios, las personas con quistes hepáticos parecen presentar una peor función renal que las que no lo tienen <sup>22</sup>. La prevalencia y el tamaño de los quistes hepáticos es mayor en las mujeres, sobre todo en aquellas que han tenido varios embarazos, han tomado anticonceptivos, o terapia hormonal sustitutiva. El tratamiento hormonal con estrógenos puede incrementar la velocidad de crecimiento de los quistes en las mujeres postmenopáusicas <sup>129</sup>.

Los quistes hepáticos son generalmente asintomáticos. Cuando se manifiestan clínicamente, se relacionan con el efecto masa que genera distensión abdominal, dolor, sensación de plenitud precoz, disnea, reflujo gastroesofágico, dolor de espalda, obstrucción del flujo venoso, compresión de la vena cava, compresión de la vena porta, compresión del conducto biliar; o complicaciones relacionadas con los quistes (hemorragia, infección, torsión o rotura) <sup>24, 133, 135, 146</sup>. El hígado puede sufrir un agrandamiento masivo, manteniendo la función hepatocelular. En aquellos casos en que la función hepatocelular está alterada, se deben considerar otras causas distintas de la PQRAD.

La aparición de fibrosis hepática congénita o colangiocarcinoma es infrecuente en los pacientes con PQRAD.

En los pacientes con PQRAD, en ocasiones se encuentran quistes en el páncreas (5 %) o en el bazo. Los quistes pancreáticos son casi siempre asintomáticos y, en muy raras ocasiones, cursan como pancreatitis recurrentes o se desarrollan tumores papilares mucinosos intraductales o carcinomas <sup>54, 141, 142</sup>.

Los divertículos de colon y hernias abdominales tienen una mayor incidencia en pacientes con PQRAD. Los divertículos de colon se encuentran en la mayoría de los pacientes con PQRAD en programa de diálisis, habiéndose descrito hasta en el 80 %, pero la incidencia no está aumentada en pacientes sin IRCT. Los síntomas con los que cursa son dolor abdominal, diarrea, y sangre oculta en heces positiva <sup>127</sup>. La incidencia de complicaciones, como perforación colónica, es mayor que en los pacientes sin PQRAD.

La incidencia de hernias abdominales es mucho mayor en los pacientes con PQRAD que en la población general.

○ **APARATO REPRODUCTOR**

Se han detectado quistes en las vesículas seminales en un 39 % de la población masculina con PQRAD <sup>6, 27</sup>; sin embargo, la incidencia de quistes testiculares, prostáticos o epididimarios no está aumentada. La presencia de quistes en las vesículas seminales puede ser causa de infertilidad masculina <sup>1</sup>.

En las mujeres con PQRAD el rango de fertilidad es similar al de la población general <sup>63, 89, 128, 129</sup>. Las mujeres normotensas tienen embarazos sin complicaciones; sin embargo, aquellas mujeres que presentan HTA de novo con/sin preeclampsia tienen mayor predisposición a presentar hipertensión crónica. Las mujeres hipertensas tienen un riesgo aumentado de pérdida fetal y preeclampsia. Aquellas con más de tres embarazos pueden experimentar una insuficiencia renal más precoz <sup>18</sup>.

○ **ERITROPOYESIS**

En los pacientes con PQRAD, las células intersticiales adyacentes a las paredes de los quistes del túbulo proximal producen eritropoyetina mediada por áreas focales de isquemia<sup>67</sup>.

**DIAGNÓSTICO**

---

El diagnóstico de la PQRAD se establece mediante técnicas de imagen; sin embargo, el diagnóstico molecular puede utilizarse para confirmar o establecer el diagnóstico en algunos casos dudosos<sup>88</sup>. En pacientes presintomáticos, cuando el diagnóstico de imagen no ofrece resultados definitivos y es preciso un diagnóstico de certeza, debe realizarse el diagnóstico molecular<sup>92</sup>.

• **DIAGNÓSTICO POR TÉCNICAS DE IMAGEN**

La PQRAD no es difícil de diagnosticar. La mayoría de los riñones poliquísticos presentan agrandamiento bilateral y superficies irregulares que pueden palparse a la exploración. Muchos pacientes experimentan un aumento del perímetro abdominal. Con una anamnesis detallada puede obtenerse un antecedente familiar de PQRAD en cerca del 60 % de los casos de diagnóstico reciente.

El diagnóstico puede confirmarse mediante diferentes pruebas radiológicas<sup>88</sup>. En los casos más avanzados, la urografía intravenosa muestra una deformidad marcada del

sistema colector, con adelgazamiento de los cálices y de los infundíbulos, pero esta prueba ya no se emplea para la detección selectiva de los pacientes con riesgo de PQRAD.

La ecografía, es el método diagnóstico de elección, muestra el tamaño renal aumentado y detecta quistes de tamaño superior a 1-1.5 cm. de diámetro <sup>105, 106</sup> (Figura 11).

Para asegurar un diagnóstico correcto en pacientes con historia familiar, los menores de 30 años deben tener por lo menos dos quistes en alguno de los riñones. Los pacientes de entre 30 y 59 años de edad deben tener al menos dos quistes en cada riñón, y los mayores de 60 años, por lo menos 4 quistes en cada uno <sup>26, 105</sup> (Tabla 16). La sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de PQRAD es de 100 % para todos los pacientes mayores de 30 años. Debido a que la formación de quistes es un proceso edad-dependiente, la tasa de falsos negativos es alta en pacientes jóvenes de riesgo o en aquellos con mutación en el gen PKD2. Un estudio ultrasonográfico negativo en pacientes con mutaciones en el gen PKD1 no puede excluir la enfermedad hasta que el paciente tenga más de 30-35 años, aunque el rango de falsos negativos es del 4 % en pacientes con 20 años. La sensibilidad es del 67 % para los pacientes con mutación en el gen PKD2 menores de 30 años.

**Tabla 16.** Características de los criterios diagnósticos ecográficos de la PQRAD para pacientes que nacen con el 50 % de probabilidad de PKD1 <sup>106</sup>.

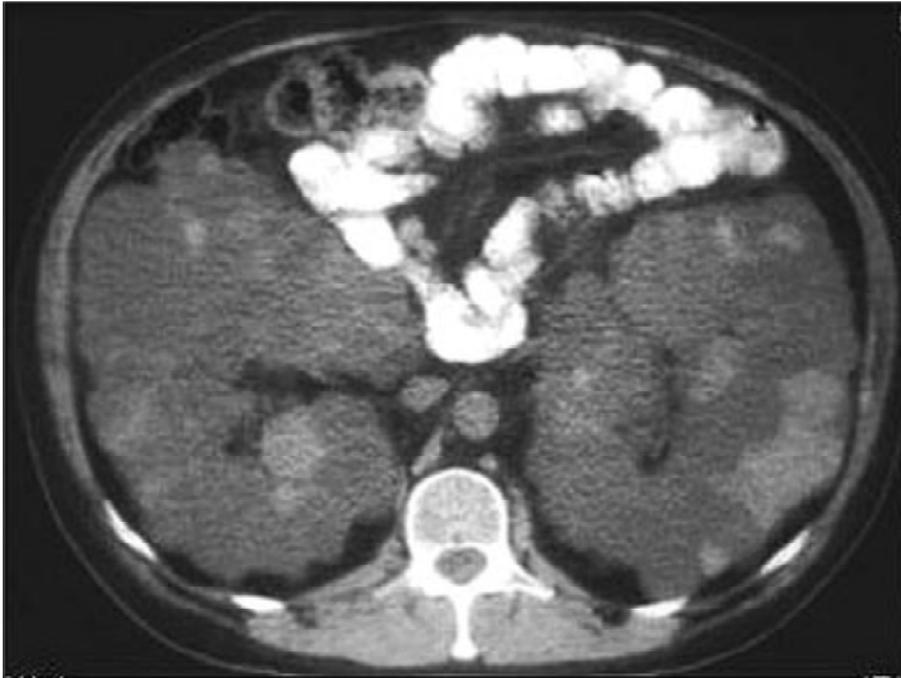
Edad (años)	Criterios diagnósticos	Sensibilidad	Especificidad	VPN	VPP
15-29	2 quistes (uni o bilaterales)	96 %	100 %	97 %	100 %
30-59	2 quistes en cada riñón	100 %	100 %	100 %	100 %
> 60	4 o más quistes en cada riñón	100 %	100 %	100 %	100 %

En ausencia de historia familiar de PQRAD, la presencia de crecimiento renal bilateral y quistes renales con/sin quistes hepáticos, así como la ausencia de otras manifestaciones clínicas sugestivas de otra enfermedad quística, sugiere pero no confirma el diagnóstico <sup>43</sup>.



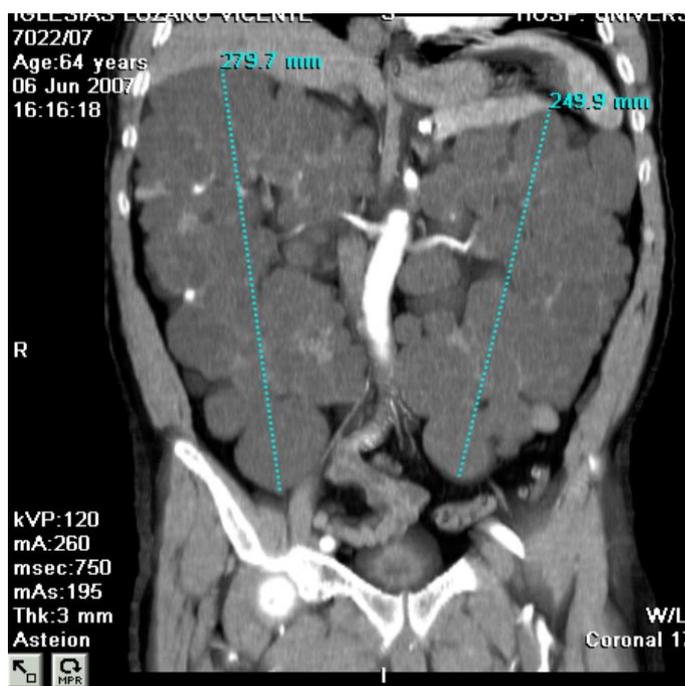
**Figura 11. Ecografía de paciente con PQRAD.** Los riñones llegan hasta la pelvis. Hay innumerables quistes, algunos de los cuales están complicados, que reemplazan el parénquima normal.

En aquellos casos en los que la ecografía no aporta un diagnóstico definitivo ó como complemento a la misma, se emplea el TC o RMN (Figura 12 y 13), donde los criterios diagnósticos antes descritos no son de utilidad debido a la mayor sensibilidad de estas pruebas diagnósticas. El TC permite distinguir las masas renales sólidas de las líquidas y muestra la distribución difusa de quistes grandes y pequeños, característica importante para diferenciar la PQRAD de los quistes simples múltiples. Su sensibilidad es mayor, detectando quistes mayores de 0.5 cm de diámetro. Su mayor inconveniente es el riesgo de exposición a radiación y el empleo de contraste que está asociado a reacciones alérgicas y a nefrotoxicidad en pacientes con IRC <sup>92</sup>.



**Figura 12. TC sin contraste de paciente diagnosticado de PQRAD.** Los riñones están aumentados de tamaño, con múltiples quistes renales.

La RM con imágenes en T2 permite detectar quistes de apenas 2-3 mm de diámetro con gran exactitud (Figura 13), siendo el método más sensible del que disponemos actualmente para diagnosticar la PQRAD en estadios precoces de la enfermedad. Su empleo está limitado porque es una técnica diagnóstica cara y porque se han descrito casos de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con IRC grado IV y V <sup>95</sup>.



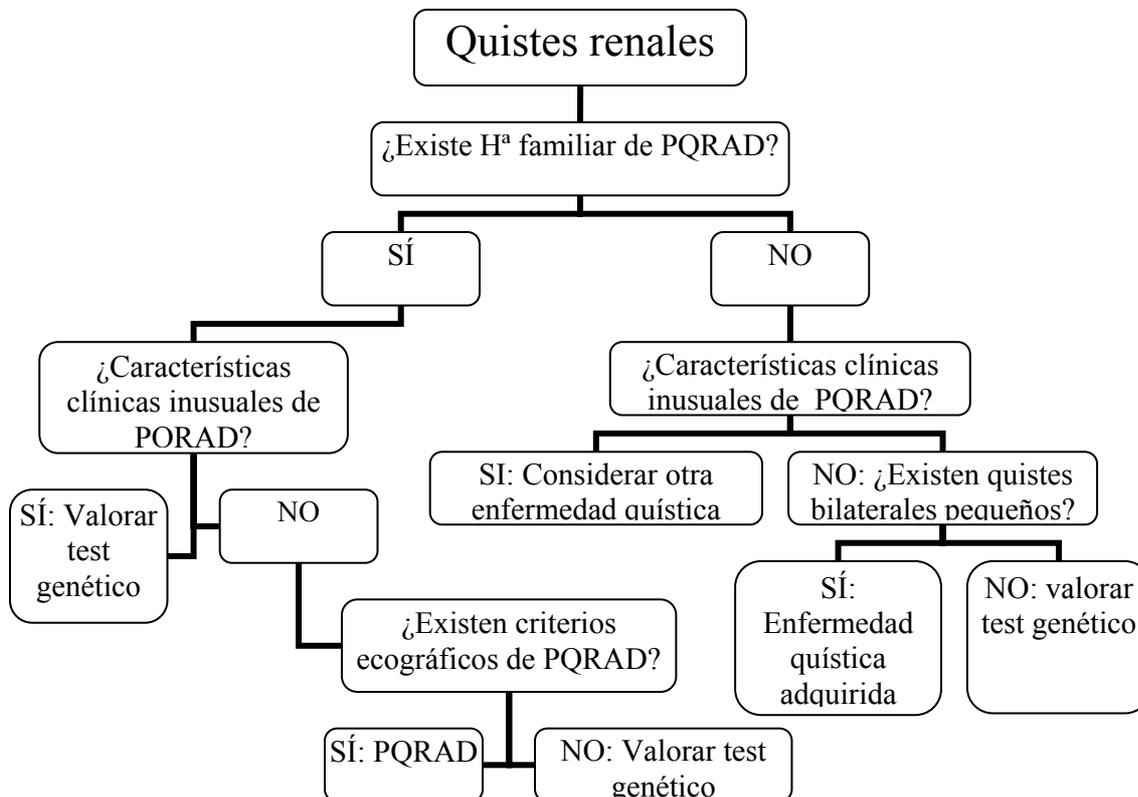
**Figura 13.** RMN en T2 (corte coronal) de paciente con PQRAD.

### • DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Se han identificado dos genes causantes de la PQRAD: PKD1 (16p13.3-p13.1) y PKD2 (4q21-q23). Todos los portadores de mutaciones en los genes PKD1 y PKD2 habrán desarrollado quistes renales en la tercera década de la vida. Para el diagnóstico en edades más tempranas, especialmente en familias con mutación en el gen PKD2, es necesario un estudio genético<sup>130</sup> (Figura 14).

La principal indicación médica para el diagnóstico genético sería el diagnóstico en pacientes jóvenes donantes de injerto renal. Otras posibles indicaciones serían: diagnósticos clínicos no claros, problemas para distinguir pacientes con mutación en PKD1 de pacientes con mutación en PKD2, y diagnóstico precoz en pacientes que se puedan beneficiar de nuevos agentes terapéuticos<sup>45, 56</sup>.

Antes de realizar el diagnóstico molecular es preciso informar al paciente acerca de los beneficios y riesgos que comporta el conocer si tiene PQRAD. Entre los beneficios estaría el saberse no portador del genotipo PQRAD, el consejo genético, la intervención precoz en las complicaciones de la PQRAD y la selección de los familiares genéticamente no afectados en el caso de un trasplante renal de donante vivo relacionado. Entre los posibles riesgos estaría la dificultad para conseguir empleos y seguros.



**Figura 14.** Algoritmo diagnóstico de la PQRAD.

El diagnóstico molecular puede hacerse con análisis de ligamiento o por detección directa de mutaciones:

a) El análisis de ligamiento genético puede utilizarse para detectar a los portadores obligados del gen de la PQRAD, pero este método no se emplea de forma generalizada en la actualidad. En las personas con riesgos pero sin quistes, el análisis de ligamiento genético podría ser útil para identificar a aquellos que tienen predisposición a desarrollar PQRAD, con una precisión mayor al 99 %. Sin embargo, esta prueba tiene limitaciones prácticas ya que se requieren varios miembros de la familia afectados para establecer cual de los dos posibles genes es el responsable dentro de cada familia. El análisis de ligamiento no está disponible en familias en las que sólo hay un miembro afectado y puede ser difícil de llevar a cabo si ha ocurrido recientemente una mutación de novo en la familia <sup>58, 86, 115, 139</sup>.

b) La detección directa de mutaciones es posible en un alto porcentaje de enfermos con mutación en PKD2, pero en enfermos con mutación en PKD1 es mucho más difícil debido al gran tamaño de la región codificada y a la duplicación de gran parte del gen en el cromosoma 16p. Su principal ventaja es que sólo se precisa una muestra de sangre para la realización del diagnóstico, sin embargo es caro y su sensibilidad es del 85 %, de ahí que sólo sean útiles los resultados positivos. Recientemente se ha introducido un análisis de mutación basado en un método cromatográfico líquido de alta resolución (DHPLC) como método diagnóstico de la PQRAD, con una sensibilidad del 65-70 % para pacientes con mutación en PKD1 y PKD2. Esta prueba es cara, y considerando que no ha sido catalogado el universo entero de mutaciones en PKD1 y PKD2, no puede aportar información definitiva en cerca de un 25 % de las personas que se someten a ella <sup>115, 139</sup>.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

---

- **ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA**

La PQRAR es una entidad rara, debida a un trastorno del desarrollo embrionario en la ramificación del sistema tubular del riñón y de los conductos biliares del hígado. Se considera la enfermedad quística renal más frecuente en la edad pediátrica. Su incidencia es de 1/40.000-1/50.000 habitantes.

La PQRAR se hereda como trastorno autosómico recesivo. El defecto genético se ha localizado en el cromosoma 6, en el gen PKHD1 que codifica una proteína compuesta por 4704 aminoácidos, llamada fibrocistina/polioductina, localizada en los cilios apicales de las células del túbulo colector, de forma que un defecto en la fibroquistina altera el funcionamiento normal de los cilios <sup>54</sup>.

Existen tres formas de PQRAR: perinatal, neonatal y juvenil. La forma perinatal se caracteriza por el antecedente de oligohidramnios, fibrosis hepática mínima y, con frecuencia, por un parto complicado debido al gran tamaño de los riñones del feto que, a su vez, causan hipoplasia pulmonar e insuficiencia renal. Evoluciona a la muerte del paciente debido a hipoplasia pulmonar, atelectasia e insuficiencia pulmonar. La forma neonatal se presenta como insuficiencia renal, aunque no conduce a la muerte en este periodo, e HTA; la afectación hepática es escasa. La forma juvenil cursa con síntomas y signos secundarios a la fibrosis hepática y a la hipertensión portal. En esta forma, puede también existir insuficiencia renal <sup>54</sup>.

Los niños que sobreviven más de un mes, tienen una probabilidad de más del 78 % de vivir más de 15 años.

El diagnóstico se establece mediante técnicas de imagen, sobre todo la ecografía, que permite el diagnóstico prenatal. En situaciones especiales está indicada la biopsia renal y/o hepática. Los análisis de ligamiento genético y mutacionales directos ofrecen diagnósticos más precisos <sup>10</sup>.

El diagnóstico diferencial durante la infancia entre la PQRAD y PQRAR es muy difícil, así la presencia de quistes aislados, sobre todo en el feto, sugiere PQRAD <sup>124, 163</sup>. La forma más sencilla de distinguir estas dos nefropatías quísticas es realizar una ecografía a los padres, y si ninguno muestra lesiones quísticas se tratará de una PQRAR. Sólo el estudio genético molecular es definitivo a este respecto.

El tratamiento se fundamenta en el control estricto de la HTA, el tratamiento de las complicaciones metabólicas de la IRC y, eventualmente, diálisis y trasplante renal e incluso trasplante hepático en los casos de fibrosis hepática asociada. Se puede informar a los padres de un niño con PQRAR, que cada uno de sus hijos tendrá un 25% de probabilidad de presentar la enfermedad y un 50 % de probabilidad de ser portador de un gen anómalo.

- **ENFERMEDADES QUÍSTICAS ADQUIRIDAS**

Existen varios tipos de quistes adquiridos: los quistes simples, los quistes relacionados con hipopotasemia y la poliquistosis adquirida que aparece en los pacientes en hemodiálisis de largo tiempo de evolución, en pacientes en diálisis peritoneal y en aquellos pacientes urémicos crónicos sin diálisis <sup>39</sup>. Los quistes adquiridos se encuentran

## *Introducción*

en un 7-22 % de los pacientes con IRC y cifras de creatinina plasmática por encima de 3 mg/dL antes de la diálisis, en un 44 % de los pacientes con menos de 3 años de diálisis y en un 75 % de los pacientes con más de tres años de diálisis.

Se pensaba que los quistes simples eran consecuencia de la isquemia, pero se desconoce el mecanismo exacto. Algunos datos indican que se desarrollan desde túbulos preexistentes y, quizás, deriven de los divertículos tubulares.

Los quistes renales múltiples aparecen en pacientes con hipopotasemia secundaria a hiperaldosteronismo, donde la hipopotasemia es el estímulo patogénico.

La patogenia de la poliquistosis renal adquirida no es del todo entendida. Se cree que la pérdida de nefronas conduce a hipertrofia compensadora del resto<sup>54</sup>. Esta respuesta es mediada por la activación de protooncogenes y liberación de factores de crecimiento que conduce a la hiperplasia tubular y formación de quistes.

Las enfermedades quísticas adquiridas suelen ser asintomáticas. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas, pero cuando éstos aparecen, lo más frecuente es hematuria franca, dolor en flanco, cólico renal, fiebre, masa renal palpable y aumento del hematocrito.

La ecografía muestra quistes bilaterales y resulta útil para la detección de neoplasias pero el TC con o sin contraste constituye la técnica diagnóstica preferida y es capaz de distinguir entre riñones con unos pocos quistes simples y riñones con múltiples quistes adquiridos<sup>107</sup>.

Los episodios de sangrado, intrarrenales o perirrenales, pueden ser tratados de forma conservadora con reposo en cama y analgésicos. Sin embargo las hemorragias persistentes pueden requerir nefrectomía o embolización. Como el riesgo de que exista un

carcinoma de células renales no detectado es alto en pacientes con hemorragia retroperitoneal, en aquellos pacientes en los que no se pueda descartar un carcinoma debe realizarse nefrectomía o embolización. Las lesiones sólidas de más de 3 cm de diámetro requieren tratamiento quirúrgico, generalmente nefrectomía bilateral, debido a que los carcinomas renales en esta enfermedad son a menudo multifocales y bilaterales. En las lesiones menores de 3 cm según los diferentes especialistas se recomienda nefrectomía o seguimiento anual con resección si las lesiones aumentan de tamaño.

- **COMPLEJO NEFRONOPTISIS-ENFERMEDAD QUÍSTICA MEDULAR**

Se trata de una nefropatía hereditaria caracterizada por quistes en la médula renal.

Se han descrito tres variedades:

a) Nefronoptisis.

Es una nefropatía tubulointersticial crónica heredada de forma autosómica recesiva que se manifiesta clínicamente en la infancia y evoluciona a IRC en la adolescencia <sup>2,9</sup>.

b) Enfermedad quística medular.

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante que debuta clínicamente en la vida adulta y la IRCT puede postponerse hasta la cuarta o quinta década de la vida <sup>54</sup>.

c) Esporádica.

El 15 % de los pacientes no tienen historia familiar. Estos pacientes suelen presentar una mutación nueva.

## *Introducción*

Las alteraciones genéticas en la nefronoptosis se localizan en 3 loci genéticos <sup>2</sup>: NPH1 en el cromosoma 2q12-q13, NPH2 en el cromosoma 3q22 y NPH3 en el cromosoma 3q21-22 <sup>11</sup>.

Los genes responsables de la enfermedad quística medular son MCKD1 (1q21) y MCKD2 (16p12) <sup>11, 54</sup>.

La patogenia es desconocida. Se ha observado un defecto primario de la membrana basal tubular, con alteraciones como atenuación, engrosamiento y laminación. Las nefroquísticas 1, 2, 3, 4 y 5 se localizan en los cilios de las células tubulares renales <sup>9</sup>. Una hipótesis es que la alteración en la función de los cilios provoca que el agua y los solutos fluyan hacia la cavidad quística provocando el llenado de los quistes y su crecimiento <sup>66</sup>.

La nefronoptosis debuta con poliuria debido a la pérdida progresiva de la capacidad de concentración renal como consecuencia de la localización de los quistes en la región medular. Se asocia con polidipsia y retraso del crecimiento (50 %). La presión arterial es normal hasta fases avanzadas de la enfermedad. Analíticamente se constata incremento en la excreción urinaria de sodio y acidosis metabólica. La progresión a IR terminal se alcanza inevitablemente en la adolescencia o antes de los 25 años. Se han descrito varias alteraciones extrarrenales asociadas, siendo la más frecuente la degeneración tapetoretiniana (S. Senior-Loken). Hay fibrosis hepática con menos proliferación ductal de la que se ve en la PQRAR. Se asocia en ocasiones con anomalías esqueléticas como displasia torácica asfixiante de Jeune y epífisis en cono, así como con defectos del SNC, tales como retraso psicomotor o alteraciones del cerebelo.

En la enfermedad quística medular, los síntomas son parecidos pero frecuentemente, existe HTA, hematuria y/o proteinuria importantes. La presencia de

quistes es constante. No se ven alteraciones extrarrenales, pero pueden presentar hiperuricemia o gota.

Para establecer el diagnóstico es fundamental la historia clínica. Dado que los quistes no son constantes en la nefronoptosis, las pruebas de imagen no ofrecen un diagnóstico de certeza. La biopsia renal nos da el diagnóstico en los casos en los que no hay antecedentes familiares claros.

El diagnóstico diferencial ente la nefronoptosis y la enfermedad quística medular se adjunta en la tabla 17. El diagnóstico diferencial debe realizarse también con la nefropatía por reflujo, obstrucción del tracto urinario, y PQRAD <sup>54</sup>.

**Tabla 17.** Diagnóstico diferencial de la nefronoptosis y la enfermedad quística medular.

	<b>Nefronoptosis</b>	<b>Enfermedad quística medular</b>
<b>Herencia</b>	Autosómica recesiva	Autosómica dominante
<b>Cromosoma /gen</b>	2 /NPHP1-3/NPHP2-NPHP3	1 / MCKD1- 16 / MCKD 2
<b>Inicio de la enfermedad</b>	Niño o joven	Adulto
<b>Quistes</b>	Inconstantes	Siempre
<b>Alteraciones asociadas</b>	Hepáticas, óseas, SNC	Hiperuricemia, gota
<b>HTA inicial</b>	No	Frecuente
<b>% casos</b>	50	20

No hay tratamiento específico salvo cuidar el estado de hidratación, el balance de sodio y la acidosis. En los pacientes con IRCT, el trasplante renal es una buena opción terapéutica ya que el daño tubular no recurre en el injerto renal. La única medida eficaz es la prevención por medio del consejo genético.

- **RIÑÓN EN ESPONJA MEDULAR**

El riñón esponjoso medular es una enfermedad congénita, y aunque algunos casos se heredan de forma autosómica dominante, la mayoría se producen de forma esporádica. Cursa con dilatación de los túbulos colectores de la médula y la papila debido a una alteración frecuente del desarrollo renal, en la que la ectasia y la formación de quistes en los conductos colectores medulares hacen que la médula renal adopte un aspecto en esponja. La frecuencia en la población general está entre 1:5000 y 1:20000 y afecta por igual a ambos sexos <sup>54</sup>.

El riñón en esponja medular en ausencia de complicaciones es un proceso benigno asintomático. No se asocia con proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o HTA. La pérdida de sal es un signo cardinal que se cree que es secundario a las anomalías anatómicas en los túbulos distales, colectores y estructuras tubulares en la médula. En ocasiones se asocia a hiperreninemia y a hiperplasia celular yuxtaglomerular, probablemente secundario a la depleción de sodio. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes retienen sodio y se vuelven hipertensos conforme disminuye el número de nefronas funcionantes. La progresión a IRCT se produce antes de los 20 años <sup>42</sup>. En la forma adulta, la presentación clínica es similar, a excepción del antecedente de retraso del crecimiento. Estos pacientes adultos pueden pasar por un periodo en el que tienen defectos en la concentración urinaria lo suficientemente grave como para causar pérdida de sodio, hiponatremia y contracción del volumen extracelular.

La enfermedad tiene un excelente pronóstico. La función renal permanece normal salvo que se produzcan procesos obstructivos secundarios a litiasis renal, que si se repiten pueden conducir a IRCT.

En algunos pacientes se ha visto un aumento de la excreción de calcio (40-50 %), por reabsorción alterada en los túbulos colectores dañados que, junto con el aumento del pH urinario por defectos leves en la acidificación y éstasis urinaria, determina la formación de cálculos de fosfato y oxalato cálcico.

Se ha descrito hematuria macroscópica en un 10-20 % de los casos y hematuria microscópica en la mayoría en relación con la litiasis, infecciones, hipercalciuria o a una mayor fragilidad de los túbulos ectásicos.

Las infecciones urinarias son también frecuentes y están favorecidas por la formación de cálculos y el éstasis urinario.

Se diagnostica mediante una urografía intravenosa donde los túbulos colectores opacificados con contraste radiológico aparecen como estriaciones lineales que dan a la médula un aspecto característico de “ramo de flores”.

Las formas localizadas o leves pueden plantear problemas de diagnóstico radiológico con la PQRAR, los divertículos caliciales, la tuberculosis renal, o la necrosis papilar renal aunque en general resulta bastante fácil diferenciarlas por la clínica.

Los pacientes asintomáticos deben ser controlados de forma regular para detectar una posible hipercalciuria o bacteriuria. La nefrocalcinosis se trata con ingesta abundante de líquidos, y en presencia de hipercalciuria con diuréticos tiazídicos. Algunos pacientes requieren grandes cantidades de NaCl y de agua para mantener el equilibrio de sodio. Una vez que la enfermedad progresa debe reducirse la ingesta de agua y sodio.

- **ESCLEROSIS TUBEROSA**

La esclerosis tuberosa es una enfermedad sistémica hereditaria que cursa con la aparición de hamartomas localizados en distintos órganos. Su incidencia aproximada se sitúa entre 1:5.000 y 1:10.000 habitantes.

La esclerosis tuberosa se hereda como rasgo autosómico dominante, por lo que los antecedentes familiares son importantes en el proceso diagnóstico. Existen 2 genotipos: TSC1 que se localiza en el cromosoma 9q32p34 y codifica para una proteína llamada hamartina, TSC2 se localiza cerca de PKD1 en el cromosoma 16p13 y codifica para una proteína llamada tuberina<sup>82</sup>. La hamartina y la tuberina parecen funcionar como supresores tumorales<sup>119</sup>. La hamartina estabiliza a la tuberina en condiciones normales. La ausencia de tuberina resulta en una pérdida de la actividad GTPasa, cuyo efecto neto es que las células pasan menos tiempo en G1. La delección de porciones de PKD1 y de TSC2 origina una forma agresiva de enfermedad poliquística.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad compleja donde se desarrollan hamartomas en la piel, cerebro, retina, hueso, hígado, corazón, pulmón y riñón. Como consecuencia de los mismos aparecen convulsiones, retraso mental, lesiones cutáneas, alteraciones de la visión, problemas de intercambio gaseoso, neumotórax espontáneo, obstrucción del tracto cardiaco de salida o arritmias<sup>119</sup>. No es rara la lesión renal; la anomalía más frecuente son los angiomiolipomas, casi siempre bilaterales, que aparecen hasta en el 50 %. La combinación de riñones quísticos y angiomiolipomas se ha considerado patognomónico de esta enfermedad. La alteración de la función renal, aunque poco frecuente, puede preceder a cualquier otra manifestación. La HTA es otra manifestación frecuente de esta enfermedad.

La esclerosis tuberosa está asociada con una gran variedad de tumores benignos como angiofibromas, hamartomas, rabdomiomas, y angiomiolipomas. Sin embargo existe el riesgo de desarrollar tumores malignos principalmente renales, del SNC y de tejidos blandos. El riesgo de malignidad es mayor en pacientes con mutación en TSC2 que TSC1.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico siendo preciso que se cumplan dos criterios mayores o un criterio mayor más dos criterios menores (Tabla 18). La ecografía, la TC y RMN distinguen los quistes renales de los angiomiolipomas.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la PQRAD y con la enfermedad de von Hippel-Lindau.

Los angiomiolipomas renales se tratan mediante embolización arterial, enucleación o nefrectomía parcial en el caso de hemorragias graves. El tratamiento de la IRC debe ir dirigido a tratar la misma.

**Tabla 18.** Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa.

<b>CRITERIOS MAYORES</b>	<b>CRITERIOS MENORES</b>
Angiofibromas faciales o placas frontales	Quistes óseos
Fibromas ungueales o periungueales	Fibromas gingivales
Máculas no pigmentadas (tres o más)	Quistes renales múltiples
Nevus en el tejido conectivo	Erosiones en el esmalte dental
Múltiples hamartomas retinianos	Máculas no pigmentadas múltiples (1-2mm)
Tubérculo cortical	Hamartomas no renales
Nódulo subependimal	Pólipos renales hamartomatosos
Rabdomioma cardíaco, simple o múltiple	Manchas no pigmentadas retinianas
Astrocitoma subependimal	Líneas de migración radiales en la sustancia blanca cerebral
Angiomiolipoma renal	
Linfangioleiomatosis pulmonar	

• **ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU**

La enfermedad de von Hippel-Lindau es una alteración multisistémica, caracterizada por la presencia de múltiples tumores benignos y malignos. Se presenta en 1:36.000 nacimientos.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un trastorno autosómico dominante debido a defectos en un gen del cromosoma 3p25 que codifica una proteína de 213 aminoácidos que es un gen supresor de tumores que interacciona con la familia de proteínas elonguinas en la regulación de la transcripción y en la destrucción de proteínas anómalas <sup>54</sup>.

Las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden aparecer en la infancia, con una media de edad de 26 años. Las lesiones renales se caracterizan por quistes múltiples bilaterales, así como por adenocarcinomas sólidos y quísticos. Las manifestaciones clínicas de la afectación renal están en relación con el crecimiento de tumores malignos, aumento del perímetro abdominal, hematuria macro o microscópica y hemorragias retroperitoneales.

La afectación extrarrenal de esta enfermedad incluye al cerebelo y la médula espinal (hemangioblastomas); la retina (angiomas); el páncreas (quistes, cistoadenomas y tumores neuroendocrinos); las glándulas suprarrenales (feocromocitoma); los ganglios simpáticos (paragangliomas); y el epidídimo (cistoadenomas).

Se han desarrollado criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad de von Hippel Lindau. El TAC y la RMN son las técnicas de imagen de elección para el diagnóstico de la enfermedad de von Hippel Lindau. Con el avance en los test genéticos, la

detección de mutaciones es usada para realizar el diagnóstico. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la esclerosis tuberosa.

Es de vital importancia el tratamiento precoz de las complicaciones. El tratamiento del carcinoma renal es quirúrgico. La nefrectomía bilateral está indicada en enfermos con IRCT.

- **ENFERMEDAD RENAL DISPLÁSICA MULTIQUÍSTICA**

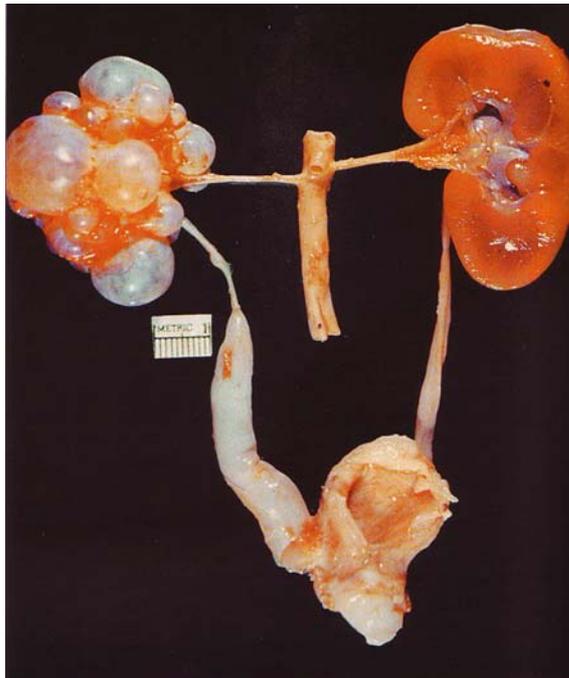
La enfermedad renal displásica multiquística es una anomalía del desarrollo no hereditaria caracterizada por la presencia de quistes y cantidades variables de tejido displásico con un parénquima renal ausente o escaso. Su incidencia aproximada es 0.02-0.05 de cada 100000 ingresos hospitalarios.

Se consideran tres formas <sup>118</sup>: el riñón multiquístico, la displasia asociada a obstrucción (Figura 15) y la displasia renal familiar.

Estas entidades clínicas son el resultado de una alteración de la interacción entre las puntas ampulares de los botones ureterales y el blastema metanéfrico durante la formación del parénquima renal.

La forma atrésica pieloinfundibular se encuentra habitualmente como una gran masa abdominal en un recién nacido junto con dolor y, raramente, HTA. El riesgo de malignidad es bajo. En la displasia hidronefrótica la clínica es la infección. Cuando ambos riñones están afectados, ni la forma atrésica pieloinfundibular ni la forma hidronefrótica grave son compatibles con la vida.

El diagnóstico de la enfermedad renal displásica multiquistica se establece mediante ecografía, y el diagnóstico diferencial debe realizarse con la pielonefritis obstructiva, uropatía obstructiva crónica y autonefrectomía tuberculosa.



**Figura 15. Displasia quística renal unilateral.** Esta imagen muestra un riñón con alteraciones quísticas, con presencia de múltiples quistes proximales al riñón. Existen evidencias de obstrucción de uréter. El tercio distal del mismo está dilatado, lo que sugiere una obstrucción ureterovesical asociada.

El tratamiento habitual del riñón multiquistico es la exéresis del riñón, mientras que en la displasia asociada a obstrucción, el tratamiento consiste en actuar sobre la obstrucción y prevenir infecciones.

## **TRATAMIENTO**

---

- **ACTIVIDAD FÍSICA Y ESTILO DE VIDA**

La mayoría de los pacientes con PQRAD no necesitan modificar su actividad física ni su estilo de vida en las primeras fases de la enfermedad. La evidencia indica que los pacientes con episodios de hematuria franca de repetición, generalmente relacionados con traumatismos directos, presentan un deterioro más rápido de la función renal <sup>22, 71</sup>. Los pacientes no deberían practicar ejercicio vigoroso que produzca traumatismos repetidos en el abdomen.

- **DOLOR**

Excluyendo las causas de dolor que pueden requerir intervención como la infección, litiasis o tumor <sup>5</sup>, el tratamiento médico del dolor incluye agentes no opioides, antidepresivos tricíclicos, analgésicos narcóticos o bloqueo del nervio esplénico (anestésicos o corticoesteroides). Debe evitarse el empleo de fármacos nefrotóxicos <sup>142</sup>.

Cuando las medidas conservadoras fallan, debe recurrirse a medidas terapéuticas intervencionistas. La aspiración percutánea (con control ecográfico o TC) o el empleo de agentes esclerosantes (etanol), que previenen la reacumulación de fluido, resultan útiles <sup>124</sup>.

En los pacientes en que muchos quistes contribuyen al dolor, la fenestración quirúrgica o laparoscópica de los quistes a través de lumbotomía o incisión en flanco puede ser beneficiosa <sup>37</sup>.

- **HEMATURIA Y HEMORRAGIA INTRARRENAL**

Los episodios de hematuria limitados suelen responder bien al tratamiento conservador con reposo en cama, analgésicos e hidratación adecuada para prevenir los procesos obstructivos. En ocasiones, los episodios de sangrado son más graves y pueden provocar un hematoma subcapsular o retroperitoneal, con anemia secundaria e inestabilidad hemodinámica. En esos casos está indicada la hospitalización, transfusiones y el empleo de otros fármacos<sup>42, 67</sup>. La embolización arterial se puede utilizar con éxito, para controlar la hemorragia recurrente en la PQRAD, y podría ser una opción en pacientes con pérdidas sanguíneas renales graves, en quienes la diálisis es inminente o ya es una realidad<sup>146, 149</sup>. No debe emplearse en riñones con infección establecida.

En los pacientes con episodios de hematuria macroscópica que duren más de una semana o que aparezcan por primera vez en individuos mayores de 50 años, deben descartarse causas secundarias de sangrado<sup>72</sup>.

- **INFECCIÓN RENAL**

La PQRAD supone un problema en cuanto a la elección de la antibioticoterapia. La mayoría de los quistes son permeables a los antibióticos polares, como las cefalosporinas y los aminoglucósidos; sin embargo, una minoría de quistes son relativamente impermeables y, en estos casos, los fármacos lipofílicos son los únicos antibióticos que pueden penetrar los quistes en cantidad suficiente para llegar a niveles bactericidas dentro del líquido. Se sugiere, por tanto, que se empleen fármacos parenterales liposolubles, como el ciprofloxacino, el cloranfenicol, la eritromicina, las tetraciclinas y el trimetoprim cuando las cefalosporinas, los derivados de la penicilina y los aminoglucósidos no consigan

erradicar la infección <sup>101, 142</sup>. Si la fiebre persiste después de 1-2 semanas de tratamiento antibiótico adecuado debe considerarse la posibilidad de drenaje quirúrgico o percutáneo, el cual es difícil de llevar a cabo por la dificultad de saber cuál es el quiste infectado; además, se debe considerar la posibilidad diagnóstica de absceso perinefrítico o proceso obstructivo. El drenaje es el tratamiento de elección en el caso de abscesos perinefríticos <sup>38, 67</sup>.

La nefrectomía debe ser la última opción terapéutica debido a sus elevadas complicaciones y potenciales efectos adversos en pacientes con función renal mantenida. Una excepción serían los pacientes que vayan a recibir un trasplante renal con el fin de minimizar el riesgo de infecciones postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor <sup>35</sup>.

- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La HTA es la única variable potencialmente tratable en los pacientes con PQRAD. El tratamiento precoz y eficaz de la misma disminuye la morbilidad y mortalidad de estos pacientes <sup>36, 42</sup>.

No existen antihipertensivos de elección en la PQRAD. Se cree que, debido al papel del SRAA en la patogenia de la HTA en esta enfermedad, los IECA y los ARA II son superiores a otros antihipertensivos empleados en pacientes con función renal preservada, ya que aumentan el flujo renal, tienen pocos efectos secundarios y reducen la arterioesclerosis, la microalbuminuria y la HVI <sup>33, 70, 148</sup>. Por otra parte, el tratamiento con IECA enlentece la progresión de la insuficiencia renal, con una pérdida anual de la función renal de 3.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, frente a los pacientes no tratados con IECA (5ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

<sup>71</sup>. Aunque la interferencia con la acción de la AII es muy eficaz, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, los IECA se han visto asociados a hemorragias renales graves e insuficiencia renal rápida en pacientes con riñones relativamente grandes <sup>148</sup>. Otros hipotensores resultan útiles en los casos de HTA refractaria <sup>101</sup>.

El objetivo tensional en pacientes con PQRAD es 130/80 mmHg, y en los pacientes con HVI 120/80 mmHg.

#### • ANEURISMAS ARTERIALES

En los pacientes con aneurismas asintomáticos que midan  $\leq 5$  mm de diámetro debe realizarse seguimiento anual, recomendando dejar de fumar y un control estricto de la presión arterial y de la hiperlipidemia <sup>70</sup>. Si aumenta el tamaño de los aneurismas está indicada la intervención quirúrgica. Si el aneurisma permanece estable clínica y radiológicamente durante 2-3 años, se espaciará la realización de pruebas de imagen a cada 2-5 años <sup>47, 120</sup>.

El manejo de aneurismas de 6-9 mm es controvertido y, aunque antes se abogaba por el tratamiento médico, últimamente se valora la realización de tratamiento quirúrgico mediante embolización en pacientes jóvenes. La intervención quirúrgica o la reparación endovascular estaría indicada en aneurismas sintomáticos de cualquier tamaño o aneurismas asintomáticos con diámetro  $\geq 10$  mm. En los pacientes con alto riesgo quirúrgico, con aneurismas en la circulación posterior con diámetro del cuello superior a 2 mm, estaría indicado el tratamiento endovascular con “coils”. Este procedimiento parece asociarse con menos complicaciones que el clampaje, pero su eficacia a largo plazo no está comprobada <sup>8, 47, 98</sup>.

En los pacientes con hemorragia subaracnoidea, hasta el 25 % se complican con isquemia cerebral, principalmente entre los 5-14 días tras el sangrado. Se desconoce el mecanismo, pero se cree que se trata de vasoespasma de las grandes arterias adyacentes al área de sangrado. Para reducir los infartos cerebrales debe darse profilácticamente nimodipino para mantener al paciente normovolémico y normotenso. La decisión de operar un aneurisma depende de muchos factores, como el tamaño, la posición y la accesibilidad de la lesión, así como de la experiencia del cirujano. Sin intervención, el riesgo acumulado de resangrado es del 5 % en las primeras 24 horas, 20 % en las 2 primeras semanas, y 50 % en los primeros 6 meses. La tendencia actual es operar tan pronto como sea posible realizando el clampaje quirúrgico del aneurisma o tratamiento endovascular<sup>20, 42</sup>.

- **DISECCIÓN AORTA**

En los pacientes con PQRAD en los que se objetiva mediante ecocardiograma dilatación de la raíz aórtica, es preciso un estricto control de la tensión arterial y seguimiento anual<sup>33</sup>. El reemplazamiento de la aorta estaría indicado cuando el diámetro de la raíz aórtica alcance 55-60 mm<sup>90</sup>.

- **NEFROLITIASIS**

El tratamiento de la litiasis urinaria no difiere del de los pacientes sin PQRAD. Un elemento central del tratamiento es el adecuado flujo urinario. Se pueden emplear diuréticos tiazídicos en los casos de hipercalciuria, y el citrato potásico tiene valor terapéutico en los casos de litiasis de ácido úrico, asociada a hipocitraturia y

a defectos en la acidificación distal<sup>38, 147</sup>. La litotricia extracorpórea con onda de choque y la nefrolitotomía serían útiles para eliminar cálculos en riñones poliquísticos<sup>111</sup>.

- **MANIFESTACIONES DIGESTIVAS**

La mayoría de los pacientes con enfermedad hepática quística no tienen síntomas y no requieren tratamiento.

El tratamiento de la enfermedad sintomática incluye evitar los estrógenos y los compuestos que promueven la acumulación de cAMP (cafeína) y emplear bloqueantes de la bomba de protones (cimetidina, ranitidina) o análogos de la somatostatina (octreótido) para los pacientes sintomáticos. En pacientes con síntomas de gravedad puede requerirse aspiración percutánea y esclerosis, fenestración laparoscópica, resección hepática combinada con fenestración de quistes, o trasplante hepático<sup>21, 37</sup>. La aspiración y esclerosis de los quistes es el tratamiento de elección para los síntomas causados por uno o pocos quistes. Antes de la instilación del agente esclerosante, se inyecta contraste en los quistes para comprobar la comunicación con los conductos biliares. El éxito de este procedimiento es inversamente proporcional al tamaño del quiste. La fenestración laparoscópica de los quistes está indicada solamente en el tratamiento de quistes hepáticos muy grandes como alternativa a la esclerosis percutánea, y se complica con ascitis transitoria en el 40 % de los individuos, lo que supone un acortamiento en la vida del paciente. En los casos extremos de hígados muy grandes que provocan dolor y distensión, la hepatectomía parcial ha sido utilizada con éxito. La hepatectomía total seguida de trasplante hepático, se contempla en casos de hepatomegalia masiva<sup>101, 104</sup>.

- **INSUFICIENCIA RENAL**

Las medidas terapéuticas encaminadas a enlentecer la progresión de la insuficiencia renal incluyen el control de la tensión arterial, tratamiento de la hiperlipemia, dieta de restricción proteica, control de la acidosis, y prevención de hiperfosforemia <sup>22, 71</sup>.

**a) Electrolitos**

La conservación del sodio suele ser normal en las primeras etapas de la enfermedad; sin embargo, es importante monitorizar la presión arterial y el estado de volumen extracelular. En los pacientes con HTA puede ser necesaria la restricción de sodio a menos de 100 mEq/día <sup>148</sup>.

**b) Amoniogénesis y terapia alcalina**

En cualquier situación de IRC se produce un incremento en la generación de amoniaco por las nefronas funcionantes para mantener la excreción diaria de ácidos. La acumulación local de amoniaco contribuye a la enfermedad tubulointersticial. En modelos animales se ha visto que el amoniaco promueve la formación de quistes y se ha observado que el empleo de terapia alcalina, disminuye la gravedad de la enfermedad quística y la inflamación intersticial <sup>143</sup>.

**c) Restricción proteica**

Existen datos contradictorios sobre la eficacia de una dieta baja en proteínas (0.6-.7 g/Kg./día). Debido a que no existe daño glomerular, no parece que esté indicada una restricción estricta de proteínas en la dieta, por lo que se recomiendan dietas con al menos 1-1.1 g/Kg./día <sup>74</sup>.

#### **d) Hemodiálisis**

El deterioro progresivo de la función renal hace necesario, llegado el momento, el inicio del tratamiento renal sustitutivo <sup>12</sup>. Aunque las sesiones de hemodiálisis suelen ser asintomáticas, en ocasiones pueden cursar con hipotensión secundaria a la compresión de la vena cava <sup>144</sup>. Los pacientes con PQRAD en tratamiento renal sustitutivo tienen mayor supervivencia que los pacientes con IRCT de otra etiología, debido a la baja incidencia de enfermedad coronaria <sup>40,96</sup>. Estos pacientes suelen tener un hematocrito más alto.

#### **e) Diálisis peritoneal**

La diálisis peritoneal es otra alternativa para los pacientes con IRCT secundaria a PQRAD, limitada por el espacio intraperitoneal reducido y por un aumento de los episodios de peritonitis secundarios a las infecciones quísticas o complicaciones derivadas de la enfermedad diverticular <sup>38,127</sup>.

#### **f) Trasplante renal**

El trasplante renal es el tratamiento de elección en los pacientes con PQRAD. Como preparación del receptor para el trasplante renal, en pacientes con PQRAD a veces se hace necesario la nefrectomía bilateral, principalmente para lograr espacio abdominal suficiente o ante infecciones de repetición, episodios de macrohematuria recurrentes, neoplasia renal, nefrolitiasis, o tamaño renal extremadamente grande que comprime los vasos y vísceras abdominales originando sintomatología <sup>35,38</sup>. Las tasas de supervivencia de los pacientes y de los injertos postrasplante son similares o mejores que las que se dan en otras enfermedades renales <sup>96,142</sup>. En los pacientes con PQRAD que reciben un injerto

renal existen complicaciones más frecuentes que en la población trasplantada general; éstas incluyen eritrocitosis post-trasplante, aneurismas sintomáticos, infecciones del tracto urinario, diverticulitis y trastornos gastrointestinales que requieren intervención quirúrgica.

- **NUEVOS TRATAMIENTOS**

- a) Inhibición de la secreción de fluidos**

Como consecuencia del conocimiento obtenido en los últimos años sobre los mecanismos del desarrollo de los quistes en la PQRAD, se planteó que los antagonistas de los receptores V2 (Tabla 20) situados en el túbulo distal y colector y, concretamente, el tolvaptan (OPC-41061) y OPC-31260, podrían representar una alternativa eficaz de tratamiento de este proceso.

En diversos modelos animales se ha visto que en la enfermedad quística renal existe una acumulación de cAMP a nivel intracelular, junto con una alteración en la capacidad de concentración, que se produce con antelación a cualquier modificación de la arquitectura renal y que podría condicionar un aumento de la vasopresina. La unión de la vasopresina al receptor V2, activa la adenilciclase aumentando la concentración intracelular de cAMP. Junto a niveles elevados de vasopresina circulante y cAMP, se ha observado un incremento de la expresión renal de receptores V2, así como del mRNA de acuaporinas 2<sup>154</sup>. Por lo tanto el bloqueo de los transportadores que promueven la entrada de líquido a los quistes (antagonistas del receptor de vasopresina V2) enlentece su crecimiento a través de la disminución de los niveles renales de cAMP<sup>46, 146</sup>. Estos medicamentos no tienen efecto sobre los quistes hepáticos.

Otras opciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la PQRAD son los diuréticos que bloquean la entrada del sodio, tipo amiloride, que parece disminuyen el crecimiento de los quistes.

La somatostatina actúa en los receptores SST2 inhibiendo la acumulación de cAMP no sólo en el riñón sino en el hígado. El octreótido, análogo sintético de la somatostatina, inhibe, en modelos experimentales, el crecimiento de los quistes hepáticos y renales.

### **b) Inhibición de la proliferación celular**

Terapias como metilprednisolona, alcalinización urinaria, taxol, sirolimus y lovastatina (Tabla 19) pueden enlentecer la progresión de la enfermedad <sup>103</sup>. Además el empleo de inhibidores del EGFR, agonistas del receptor peroxisoma de proliferación activado e inhibidores mitógenos protein quinasa disminuyen la gravedad de la enfermedad en modelos experimentales <sup>142</sup>.

La poliquistina 1 suprime, en condiciones normales, la actividad de mTOR, y los defectos en la poliquistina 1 conducen a una activación anormal del mismo. Por tanto el sirolimus inhibe el crecimiento y proliferación celular y promueve la apoptosis inhibiendo las señales mediadas por mTOR <sup>103</sup>.

Otros medicamentos que se han mostrado eficaces en ensayos preclínicos y pueden tener un valor importante en el tratamiento de la PQRAD son los inhibidores de los receptores Erb-B1 y Erb-B2 tirosin quinasa, Src quinasa, MEK y CDK (Tabla 19) <sup>131</sup>.

El inhibidor de la caspasa IDN-8050 es efectivo al disminuir la apoptosis y la progresión quística en la PQRAD <sup>133</sup>.

**Tabla 19.** Agentes probados con éxito en diferentes modelos con PQRAD.

Agente	Modelo animal
Amiloride	Cultivo celular
Metil prednisolona	Han:SPRD rata
Lovastatina	Han:SPRD rata
Taxol	Ratón Cpk
Bicarbonato	Han:SPRD rata
EGFR inhibidor de la tirosinquinasa	Han:SPRD rata
Inhibidor de la caspasa	Han:SPRD rata
Antagonistas del receptor de la vasopresina 2	Rata PCK (PKHD1, fibroquistina), ratón PCY (NPHP3, nefroquistina-3), PKD2 <sup>-</sup> <sup>/tm1Som</sup> (PKD2, poliquistina-2)
Rapamicina	Han:SPRD rata

## PRONÓSTICO

---

La PQRAD es una enfermedad sistémica con manifestaciones renales y extrarrenales que configuran la historia natural de la enfermedad. De las manifestaciones extrarrenales, sólo la poliquistosis hepática aumenta la mortalidad de los pacientes con PQRAD <sup>21, 111, 140</sup>.

Antes de 1975, la causa más frecuente de muerte era la infección (30 %), uremia (28 %) y enfermedad cardiovascular (21 %). Con el desarrollo de la diálisis, la principal causa de mortalidad pasó a ser la cardiovascular (34 %) seguido de las infecciones (20.4 %) <sup>38, 40</sup>.

Los pacientes con PQRAD que precisan tratamiento renal sustitutivo tienen una mortalidad inferior a la del resto de los pacientes con IRCT de otra etiología <sup>23, 96, 121</sup>.



*II. HIPÓTESIS DE TRABAJO  
Y OBJETIVOS*



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO DEL ESTUDIO**

---

### **• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La PQRAD es la patología renal hereditaria más frecuente. Es una enfermedad multiorgánica diagnosticada y controlada por nefrólogos y urólogos. Su pronóstico viene dado por la afectación renal, ya que es responsable del 6 % de los casos de IRCT en España <sup>11, 16, 42, 69</sup>. Un gran número de pacientes acuden por vez primera al hospital en estadios avanzados de IRC sin diagnosticar previamente, y otros son seguidos durante años para el control del deterioro progresivo de la función renal.

El diagnóstico de la PQRAD se realiza habitualmente mediante ecografía <sup>43, 90, 97, 108</sup>. El diagnóstico genético puede ser utilizado como prueba complementaria en sujetos con antecedentes familiares de PQRAD para diagnosticar de forma precoz la presencia de la enfermedad, incluso en ausencia de síntomas, generalmente durante la primera ó la segunda década de la vida <sup>45, 58, 116, 164</sup>, para establecer el diagnóstico definitivo de la PQRAD en pacientes con antecedentes familiares y clínica compatible con la enfermedad y, en pacientes sin antecedentes de la enfermedad y clínica sugerente de PQRAD para confirmar o descartar que los quistes estén en relación con la PQRAD. Otras ventajas ligadas al estudio genético serían: dar un consejo genético con certeza en edades reproductivas, que consiste en informar al individuo afecto sobre la existencia o no de la enfermedad, su modo de herencia y los riesgos de transmitirla a su descendencia <sup>11, 54, 69, 163</sup> y, contemplar la donación de órganos de familiares de los pacientes afectados.

El diagnóstico molecular no puede predecir el momento de comienzo, la gravedad, el tipo de síntomas o el grado de progresión de la enfermedad; sin embargo, el diagnóstico precoz de la PQRAD conllevaría mejor pronóstico, al permitir un seguimiento clínico más estricto <sup>131</sup>. Por tanto, el diagnóstico molecular permite una intervención precoz en cuanto al seguimiento y tratamiento de la HTA, infecciones y litiasis, que puede retrasar la aparición de la insuficiencia renal <sup>22, 73</sup>.

Pero el diagnóstico genético en pacientes con PQRAD y mutación en PKD1 resulta complicado. Así, el 75 % de la región 5' del gen PKD1 presenta otras tres copias casi idénticas en la región 16p. Estas secuencias son pseudogenes, casi idénticos al gen PKD1. Cuando se aísla el gen PKD1 para su análisis mutacional, es imposible separarlo de sus pseudogenes, por lo que la búsqueda de mutaciones en el 75 % del gen es técnicamente muy complicada y además la mayoría de las mutaciones están en la región duplicada <sup>13, 51, 117, 137, 138</sup>. El análisis de mutaciones basado en DHPLC no aporta información definitiva en cerca de un 25 % de las personas que se someten a ella <sup>115, 139</sup>. Una opción diagnóstica en estos pacientes sería, por tanto, el análisis de ligamiento genético, para lo que se requieren varios miembros de la familia afectados <sup>58, 88, 140</sup>. Por todo ello, dada la dificultad para el diagnóstico genético de pacientes con PQRAD y mutación en el gen PKD1 y, a pesar de su mayor prevalencia, decidimos realizar el análisis mutacional del gen PKD2 en los pacientes vivos no emparentados con diagnóstico clínico y radiológico de PQRAD.

• **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

En este trabajo nos hemos propuesto analizar la población diagnosticada de PQRAD que precisó intervención médica en la provincia de Salamanca, durante el periodo 1994-2005 y en esta población:

- a) Analizar los aspectos clínicos de la enfermedad, comparándolos con otras series publicadas para comprobar si existe heterogenicidad genética en nuestro medio.
- b) Evaluar si las complicaciones aparecidas durante el transcurso de la enfermedad como HTA, infecciones urinarias, microalbuminuria, ..., podían influir o no en el deterioro de la función renal y en la mortalidad.
- c) Evaluar las causas de morbi-mortalidad de estos pacientes comparándolas con las de la población general y con los pacientes con insuficiencia renal de otra etiología
- d) Evaluar el gasto sanitario producido por los pacientes afectos de PQRAD.
- e) Identificar individuos de riesgo afectados, realizando un diagnóstico precoz, e individuos de riesgo no afectados.
- f) Estudiar en los individuos de riesgo afectados la existencia de manifestaciones clínicas precoces.

En los pacientes con PQRAD, en los que se constató el carácter hereditario se realizó el estudio genético en busca de mutaciones en PKD2 con el objetivo de:

- a) Comparar la rentabilidad del estudio genético respecto al radiológico.
- b) Realizar diagnóstico precoz de PQRAD en los descendientes de pacientes afectos.
- c) Intentar establecer correlación fenotipo-genotipo en los pacientes con mutación en PKD2.



### *III. MATERIAL Y MÉTODOS*



## **GENERALIDADES**

---

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina Molecular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca, perteneciente a la red pública hospitalaria de Sanidad de Castilla y León (SACYL). Es centro de referencia de otros cuatro hospitales públicos de Salamanca cuya provincia tiene una población de 347.441 habitantes. Su Unidad de Trasplante renal es Centro de Referencia de tres provincias con hospitales pertenecientes al SACYL: Zamora (194.802 habitantes), Ávila (168.473 habitantes) y Burgos (363.972) con una población total de 1.074.688 habitantes.

## **POBLACIÓN ESTUDIADA**

---

Hemos realizado un estudio clínico de 48 pacientes con PQRAD que precisaron atención médica en la consulta general de Nefrología, consulta de trasplante renal, consulta prediálisis, y seguimiento a través de interconsultas durante el periodo 1994-2005. Del grupo de pacientes diagnosticados de PQRAD, 21 fueron mujeres y 27 hombres, con una edad media de  $46.07 \pm 13.49$  años, en el momento del diagnóstico de la enfermedad (rango de edad de 22 a 77 años).

Los pacientes estaban diagnosticados de PQRAD de acuerdo a criterios clínicos y radiológicos.

Se extrajeron muestras de sangre periférica para el estudio molecular de 18 pacientes, un miembro de cada familia en la que existía certeza del carácter hereditario de la enfermedad. En los pacientes en los que se demostró mutación en PKD2, se extrajeron muestras de los familiares vivos. Las muestras fueron obtenidas previo consentimiento, siguiendo las normas legales para Estudios Clínicos en España y las del Comité de Ética del Hospital Universitario de Salamanca.

## **OBTENCIÓN DE MUESTRAS**

---

### **Sangre periférica**

Las muestras de sangre periférica se obtuvieron por venopunción antecubital y se conservaron a 4° C hasta su procesamiento.

- **OBTENCIÓN DE DNA A PARTIR DE SANGRE PERIFÉRICA**

Se obtuvieron 10 mL de sangre periférica por venopunción. Las células nucleadas de la sangre se aislaron mediante centrifugación repetida y lisis eritrocitaria con solución hipotónica (centrifugación de la sangre total en 50mL de ddH<sub>2</sub>O durante 30 minutos, 1500 r.p.m., a 4 °C). Tras la recuperación de la interfase, las células mononucleadas se lavaron en tampón Fornace y se precipitaron mediante centrifugación a 580 g durante 20 minutos. El botón de células nucleadas de la sangre se resuspendió de nuevo en tampón Fornace a

una concentración estimada de  $5 \times 10^6$  células / mL, tras lo cuál se añadió EDTA (ácido etilendiamino-tetraacético, concentración final 10 mM), SDS (Dodecil sulfato sódico, concentración final 1%) y Proteinasa K (Boehringer Mannheim, concentración final 50  $\mu\text{g/mL}$ ). La mezcla se incubó a 55 °C durante 8-16 horas. Tras la incubación, se procedió a purificar el ADN con fenol y cloroformo.

La concentración y el grado de contaminación proteica del ADN así obtenido, se calculó tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm, respectivamente, en un espectrofotómetro (GeneQuant, Pharmacia) por medio de la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/mL} = (\text{D.O.}_{260}) \times (\text{factor de dilución}) \times (50)$$

Nota: 50 es un factor de corrección introducido ya que una unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es el valor de absorbancia que tienen 50  $\mu\text{g}$  de ADN/mL.

El cociente  $\text{D.O.}_{260}/\text{D.O.}_{280}$  se utiliza para determinar el grado de contaminación proteica, considerando como valores adecuados un cociente entre 1.65 y 2.0. Valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o por solventes orgánicos, realizándose en estos casos una nueva purificación del ADN. Valores superiores parecen indicar un exceso de ARN, el cuál se eliminó tratando la solución de ADN con RNAsa y purificando nuevamente según el método antes descrito.

La muestra de ADN con una concentración aproximada entre 1,000 y 1,500  $\mu\text{g/mL}$ , se almacenó en tubos Eppendorf® a -20°C, con el fin de evitar tanto la degradación progresiva del ADN como su posible contaminación por microorganismos.

## **AMPLIFICACIÓN DE FRAGMENTOS DE ADN MEDIANTE PCR**

---

Las reacciones de amplificación se realizaron con los productos comerciales PCR Supermix (Gibco-BRL) y Master Mix (Promega) y se emplearon entre 1 $\mu$ L y 4 $\mu$ L de la mezcla de los dos oligonucleótidos flanqueantes y 1 $\mu$ L del ADN obtenido por el método anteriormente descrito (concentración = 0,1-0,2  $\mu$ g/mL) (Sambrook, 1989).

Para asegurar que no existía contaminación y que las reacciones eran específicas, para cada muestra de partida se preparó como control una reacción conteniendo todos los reactivos antes citados excepto ADN molde. Todas las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador automático y la manipulación post-PCR se realizó en un laboratorio distinto de donde se llevó a cabo la extracción del ADN y se preparó la reacción de amplificación.

## **ANÁLISIS DE MUTACIONES EN EL GEN PKD2 DE LA PQRAD**

---

- **ESTUDIO DEL GEN PKD2 DE LA PQRAD**

Se amplificaron los exones del gen PKD2 por PCR, siguiendo las condiciones anteriormente descritas. No se amplificó el exón 1 debido a las dificultades encontradas en la amplificación de la PCR por la riqueza en residuos GC. La reacción se realizó utilizando

el programa de PCR: desnaturalización 94 °C durante cinco minutos, y extensión final a 72 °C durante 10 minutos, común a todos los exones. En el caso de los exones 2, 3, 9, 10, 11, 12 y 15 se realizaron 35 ciclos con desnaturalización a 94 °C un minuto, hibridación a 55 °C un minuto y extensión a 72 °C un minuto (Tabla 20). Para amplificar el exón 5 y 14, se realizaron 35 ciclos con desnaturalización a 94 °C durante un minuto, hibridación a 58 °C un minuto y extensión a 72 °C un minuto (Tabla 20). En los exones 6, 7 y 13, 35 ciclos con desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos, hibridación a 55 °C 30 segundos y extensión a 72 °C 30 segundos (Tabla 20). Por último en el exón 4 se realizaron 35 ciclos con desnaturalización de un minuto a 35 °C, hibridación a 63 °C un minuto y extensión a 72 °C un minuto<sup>64</sup> (Tabla 20).

Una vez amplificados, los fragmentos fueron analizados mediante la técnica de CSGE-Heterodúplex para determinar la presencia de alguna mutación en la región codificante del gen.

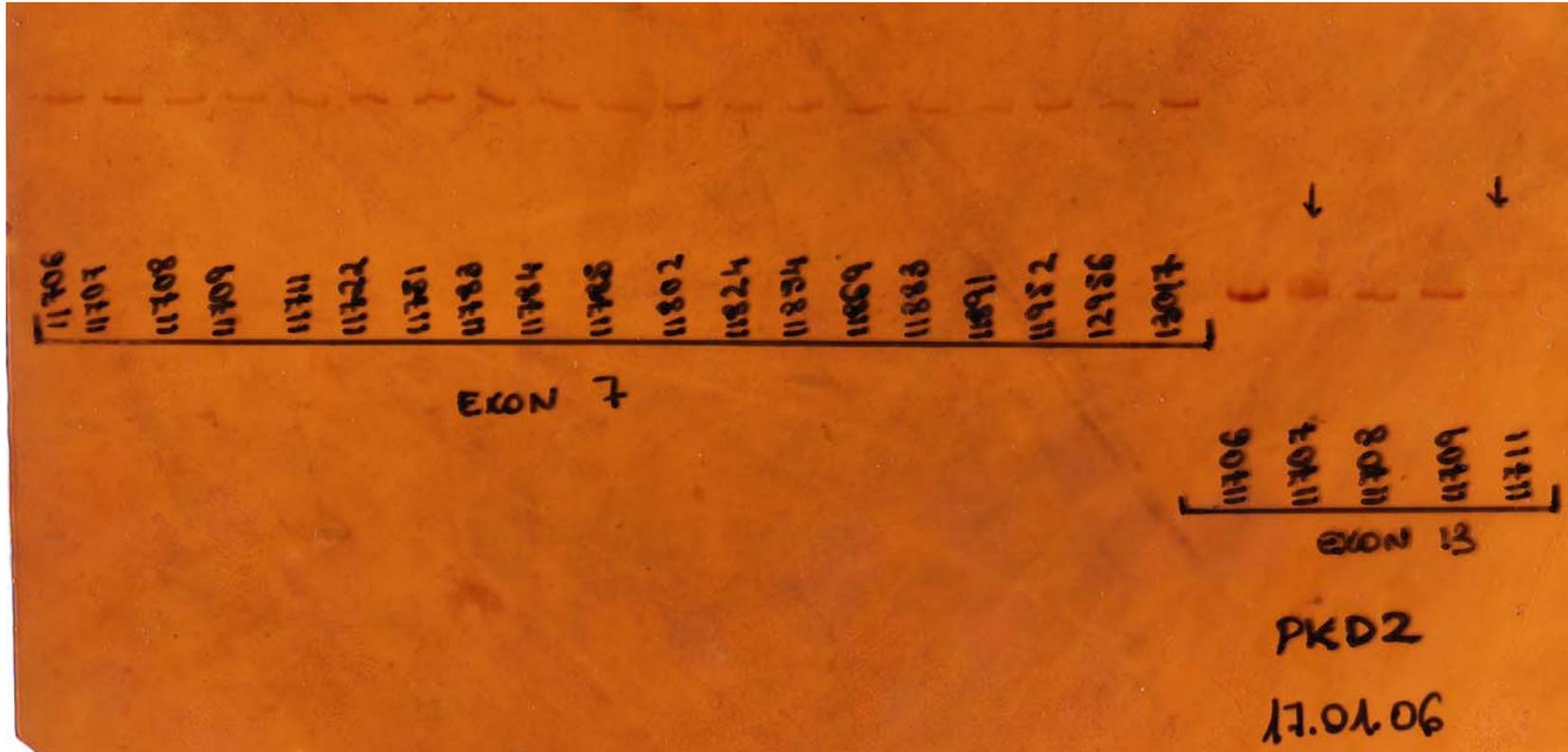
**Tabla 20.** Oligonucleótidos para amplificar los exones del gen PKD2 <sup>64</sup>.

Exón	Primers	Secuencia oligos (5' → 3')	Tamaño	Tm
2	IF5 IR20	AAATGATATCTTTTCTTTTCTTCA AACTTTCCATTAGTGCAAG	188 pb	55 °C
3	IF6 IR5	CCAAAATGTTTATCCACAGG AGGTACTTTCAAAGTTATTTCCA	268 pb	55 °C
4	IF7 IR7b	TGGTTATGCAACGATGCAGG CCGAGTGCCAATGAGTCACA	355 pb	63 °C
5	IF1c IR1	CGGTCAAGTGTTCCACTGAT AGGTTTTTCTGGGTAACCCTAG	362 pb	58 °C
6	IF2 IR8	TTTAATTGTCTTATTTACATGCA TTGTAGAATAGAATAGGAAATTTGG	298 pb	55 °C
7	IF8 IR9	TTGGTGAAGAAAAATATACTAGTCA TGGAACTCATTFTTTTTAAAGA	318 pb	55 °C
8	IF9b IR10	TTTTATTATACACAGTCACACCA CTACTCTGACTAAATTTTTCTTCTT	282pb	55°C
9	IF15 IR21	TTTGGTTTTGTATTGTGGTG AAGGATTTACGAAGTTTAAATTG	194 pb	55 °C
10	IF18 IR15b	TAATTCCAAATTATGTTTCTTCC TGAAACAATGCTCATTFTTATG	216 pb	55 °C
11	IF10 IR11	AAACCAAGTCTTTTATTTTTTCTC GGGCTAGAAATACTCTTATCACC	235 pb	55 °C
12	IF11 IR3	GATGAATGTTATCTGTATCCTCTC TAGGTACCAAATCAAATCCG	221 pb	55 °C
13	IF3 IR4	GTCTCAGTGTTCTGCTCCTC AAATTCTGCCAATTCCTTTA	235 pb	55 °C
14	IF17 IR17	TGTAAGTGTGTTTCCTTGCA AAATACAAGTGCAGCAACATA	226 pb	55 °C
15	IF12b R14	ACACCAGTTTCTTTTTCCCT ATCGGTCACAAAGACTAGCA	382 pb	55 °C

- **ANÁLISIS DE MUTACIONES MEDIANTE ELECTROFORESIS EN GELES SENSIBLES A LA CONFORMACIÓN (CSGE)-HETERODUPLEX**

Los productos de amplificación fueron sometidos a análisis por CSGE (Figura 16). Se desnaturalizaron 15  $\mu$ L del producto de PCR a 95 °C durante 5 minutos y posteriormente se procedió a su renaturalización gradual durante una hora, hasta alcanzar 35 °C.

Se mezclaron 5  $\mu$ L de producto de PCR y 1  $\mu$ L de tampón Triple Dye (FMC Bioproducts) para ser cargados en geles de MDE + Acrilamida. La electroforesis se llevó a cabo durante 16 horas a 250 voltios. Los geles (8 x 10 cm, cada uno) se prepararon con la matriz MDE<sup>®</sup> (Iberlabo) (20.126 mL), ddH<sub>2</sub>O (7.705 mL), formamida (5.98 mL), etilenglicol (4.025 mL), TBE 10X (2.415 mL), TEMED (N, N, N, N'-Tetramethylethylenediamine) (38.8  $\mu$ L), AMPs 25 % (Ammoniumpersulfat) (138  $\mu$ L). Los geles fueron teñidos con plata, kit comercial DNA silver Staining Kit (Amersham Pharmacia) con un volumen final de 250 mL siguiendo las instrucciones del comerciante.



**Figura 16. Ejemplos de CSGE.** Los patrones de migración diferentes a los de los carriles (normales) demuestran la presencia de una mutación en heterocigosis.

## SECUENCIACIÓN DEL ADN

---

Todos los productos de PCR en los que se detectaron variantes fueron secuenciados en un secuenciador automático ABI 3700 (Applied Biosystems) en el Servicio de secuenciación del Centro de Investigación del Cáncer.

El producto de PCR se purificó para eliminar los restos de oligonucleótidos y dNTPs no utilizados en la reacción de amplificación usando el kit comercial (*High pure PCR Product Purification Kit*, Roche Diagnostics GmgH, Mannheim, Alemania).

Se preparó una muestra en el oligo sentido y otra con el oligo antisentido a una concentración de 40-60 ng para un volumen final de la muestra de 8  $\mu$ L.

## ANÁLISIS BIOINFORMÁTICOS

---

Se utilizó el programa bioinformático “Nnpredict” para comprobar si las mutaciones encontradas eran o no responsables de cambios estructurales dentro de la proteína y, el programa “Esefinder” para comprobar si las mutaciones residían o no en regiones exónicas que regularan el procesamiento del RNA.

## **SEGUIMIENTO CLÍNICO**

---

Se analizaron clínicamente 48 pacientes diagnosticados de PQRAD que precisaron intervención médica por nuestro Servicio de Nefrología a lo largo de once años (Años 1994-2005) y se realizó seguimiento clínico de los mismos hasta Marzo 2008. Todos tenían un estudio radiológico positivo.

La información de todos los datos se obtuvo de las historias clínicas. Los parámetros analizados fueron:

- Prevalencia y edad de aparición de la enfermedad.
- Influencia del sexo en la prevalencia, edad de aparición de la enfermedad, manifestaciones clínicas, edad de aparición de las manifestaciones clínicas, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la PQRAD hasta la aparición de las manifestaciones renales de la enfermedad, número de ingresos hospitalarios, estancia media y supervivencia.
- Manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y en la evolución de la enfermedad, comparándolas con otras series publicadas y analizando su papel en la morbi-mortalidad de los pacientes. Edad de aparición y tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la PQRAD hasta la aparición de las diferentes manifestaciones clínicas.
- Prevalencia de pacientes con función renal normal, IRC e IRCT en el momento del diagnóstico y en la evolución, con estratificación por edades y análisis de los factores que aumentaban la probabilidad de presentar IRC e IRCT (HTA, proteinuria, hematuria

macroscópica, litiasis, infecciones del tracto urinario, infecciones de quistes, presencia de quistes hepáticos, divertículos, paridad, ...).

- Papel de la herencia materna o paterna en la edad de aparición de la IRC e IRCT
- Número de ingresos hospitalarios de los pacientes con PQRAD y estancia media.
- Pruebas diagnósticas realizadas.
- Supervivencia de los pacientes. Influencia de la herencia materna o paterna, de la paridad, del diagnóstico precoz de la enfermedad y de las diferentes manifestaciones renales y extrarrenales en la supervivencia.
- Causas de muerte, diferenciando la etiología en pacientes con IRC, de los que precisaron tratamiento renal sustitutivo y de los trasplantados.

Los diagnósticos se realizaron con los siguientes criterios:

- Hematuria microscópica, más de 3 hematíes por campo en la orina.
- Hematuria macroscópica, presencia de sangre evidente en la orina.
- Proteinuria, presencia de proteínas en la orina superior a 150 mg/24 horas.
- Hiperuricemia, niveles de ácido úrico superiores a 8 mg/dL.
- HTA, elevación persistente de la presión arterial por encima de unos valores considerados como normales por la OMS. En la actualidad se considera normal en el sujeto adulto, la presión sistólica inferior a 140 mmHg y la presión diastólica inferior a 90 mmHg tomadas de forma reiterada para evitar la reacción de alerta.
- Litiasis renal, comprobación fehaciente de la existencia de cálculo.

- Infección urinaria, síntomas de disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y urgencia miccional con/sin fiebre superior a 38 °C, acompañados o no de cultivo de orina positivo.
- Infección de quiste, síndrome febril acompañado de dolor abdominal localizado.
- Insuficiencia renal crónica, pérdida gradual y progresiva de la capacidad de excretar productos nitrogenados, de concentrar la orina y de mantener la homeostasis del medio interno. El parámetro utilizado para su evaluación fue la medida del filtrado glomerular a través del aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault).
- Insuficiencia renal terminal, paciente con IRC y necesidad de tratamiento renal sustitutivo.

No se realizó ninguna exploración protocolizada para comprobar la prevalencia de las diferentes manifestaciones extrarrenales de la PQRAD. El resto de las manifestaciones recogidas se diagnosticaron mediante las exploraciones indicadas por los síntomas clínicos.

## **MÉTODO ESTADÍSTICO**

---

El estudio estadístico se realizó con el paquete informático SPSS® para Mac® OS X, (versión 13.0).

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y las variables numéricas como media y desviación estándar ( $X \pm SD$ ).

Los métodos estadísticos utilizados fueron la prueba t de Student para contrastar hipótesis sobre medias en poblaciones con distribución normal. Para decidir si se podía suponer o no la igualdad de varianza, se realizó previamente la prueba F-Snedecor de comparación de dos varianzas.

Cuando no cumplían el principio de normalidad se utilizó el test estadístico no paramétrico de Mann Whitney.

La relación entre las variables cualitativas de dos o más categorías se realizó por medio de proporciones mediante el test de  $\chi^2$ .

Se consideraron, independientemente del análisis y del carácter de la variable analizada, valores de  $p < 0.05$  como probablemente significativos,  $p < 0.01$  altamente significativos y cuando la p no alcanzó dicho grado de significación ( $p > 0.05$ ), no significativos (NS).



## *IV. RESULTADOS*



## **SEGUIMIENTO CLÍNICO**

---

Se estudió la clínica y la evolución de 48 pacientes diagnosticados de PQRAD que precisaron atención médica por nuestro Servicio durante un periodo de 11 años (Años 1994-2005) y se realizó seguimiento clínico de los mismos hasta Marzo 2008. El resultado de las principales variables estudiadas se recoge en la Tabla 21.

**Leyenda de la Tabla 21 (I).**

<b>Padre</b>	Presencia o ausencia de antecedentes de PQRAD en el padre.
<b>Madre</b>	Presencia o ausencia de antecedentes de PQRAD en la madre.
<b>Nº Hijos</b>	Número de hijos del individuo a estudio.
<b>Dolor</b>	Dolor abdominal y/o en flanco en la evolución de la PQRAD.
<b>Presentación1</b>	Presencia de dolor abdominal y/o en flanco en el momento del diagnóstico de PQRAD.
<b>Aparición1</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó dolor abdominal y/o en flanco.
<b>Aparición11</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de la PQRAD hasta la aparición de dolor abdominal y/o en flanco.
<b>Litiasis</b>	Presencia de litiasis renal en la evolución de la PQRAD.
<b>Presentación2</b>	Presencia de litiasis renal en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Aparición2</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó litiasis renal.
<b>Aparición22</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de PQRAD hasta la aparición de litiasis renal.
<b>Hiperuricemia</b>	Presencia de hiperuricemia en la evolución de la enfermedad.
<b>Presentación3</b>	Presencia de hiperuricemia en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Aparición3</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó hiperuricemia.
<b>Aparición33</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de PQRAD hasta la aparición de hiperuricemia.
<b>Hematuria</b>	Presencia de hematuria en la evolución de la PQRAD.
<b>Presentación4</b>	Presencia de hematuria en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Aparición4</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó hematuria.
<b>Aparición44</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de PQRAD hasta la aparición de hematuria.
<b>Proteinuria</b>	Presencia de proteinuria en la evolución de la PQRAD.
<b>Presentación5</b>	Presencia de proteinuria en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Aparición5</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó proteinuria.
<b>Aparición55</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de PQRAD hasta la aparición de proteinuria.
<b>HTA</b>	Presencia de HTA en la evolución de la PQRAD.
<b>Presentación6</b>	Presencia de HTA en el momento del diagnóstico de la PQRAD.

**Leyenda de la Tabla 21 (II).**

<b>Aparición6</b>	Edad (años) del paciente cuando se diagnosticó de HTA.
<b>Aparición66</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de PQRAD hasta la aparición de HTA.
<b>IRC</b>	Presencia de IRC en la evolución de la PQRAD.
<b>Presentación7</b>	Presencia de IRC en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Aparición7</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó IRC.
<b>Aparición77</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de la PQRAD hasta la aparición de IRC.
<b>IRCT</b>	Presencia de IRCT a lo largo de la evolución de la enfermedad .
<b>Presentación8</b>	Presencia de IRCT en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Aparición8</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó IRCT.
<b>Aparición88</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de la PQRAD hasta la aparición de IRCT.
<b>IRT1</b>	Tiempo (años) transcurrido desde la aparición de IRC hasta la aparición de IRCT.
<b>ITU</b>	Presencia de infección urinaria en la evolución de la enfermedad.
<b>Presentación9</b>	Presencia de infección urinaria en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Aparición9</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó el primer episodio de infección urinaria.
<b>Aparición99</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de infección urinaria.
<b>Infección</b>	Presencia de infección de quistes en la evolución de la enfermedad.
<b>Presentación10</b>	Presencia de infección de quistes en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Aparición10</b>	Edad (años) del paciente cuando presentó infección de quistes.
<b>Aparición101</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de infección de quistes.
<b>Quistes hepáticos</b>	Presencia de quistes hepáticos a lo largo de la evolución de la enfermedad.
<b>Presentación11</b>	Presencia de quistes hepáticos en el momento del diagnóstico de la PQRAD.
<b>Nº ingresos</b>	Nº de ingresos hospitalarios.
<b>Estancia media</b>	Estancia media (días) hospitalaria.
<b>Etiología éxitus</b>	Causa de la muerte.
<b>Edad éxitus</b>	Edad del paciente (años) en el momento del fallecimiento.
<b>Supervivencia</b>	Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento.

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (I).

Paciente	Sexo	Padre	Madre	n° Hijos	Edad	Dolor	Presentación1	Aparición1	Aparición11
1	mujer	enfermo	sano	1.0	25.0	sí	no	47.0	22.0
2	hombre	sano	enfermo	2.0	51.0	sí	no	65.0	14.0
3	mujer					sí	no	76.0	
4	hombre	enfermo	sano	2.0	36.0	sí	sí	36.0	0.0
5	mujer	sano	sano	0.0	51.0	sí	sí	51.0	0.0
6	hombre	enfermo	sano	2.0	30.0	sí	sí	30.0	0.0
7	mujer	sano	enfermo	2.0	29.0	sí	no	54.0	25.0
8	mujer	enfermo	sano	2.0	22.0	sí	sí	22.0	0.0
9	hombre	sano	enfermo			no	no		
10	hombre	sano	enfermo	1.0	43.0	no	no		
11	mujer	sano	enfermo	5.0	36.0	sí	sí	36.0	0.0
12	hombre	sano	enfermo	0.0	33.0	no	no		
13	mujer	sano	enfermo	3.0	62.0	no	no		
14	hombre		sano		52.0	sí	sí	52.0	0.0
15	mujer	enfermo	sano	0.0	29.0	no	no		
16	mujer	enfermo	sano	3.0	34.0	no	no		
17	mujer	enfermo	sano	2.0	39.0	sí	no	47.0	8.0
18	hombre				76.0	no	no		
19	mujer	sano	sano		37.0	sí	no	53.0	16.0
20	mujer					no	no		
21	hombre	sano	sano		61.0	no	no		
22	hombre				58.0	no	no		
23	hombre	sano	sano	2.0	43.0	sí	no	46.0	3.0
24	hombre	enfermo	sano	2.0	38.0	sí	no	46.0	8.0

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (II).

Paciente	Sexo	Padre	Madre	Nº Hijos	Edad	Dolor	Presentación1	Aparición1	Aparición11
25	hombre	sano	sano	3.0	52.0	no	no		
26	hombre				48.0	no	no		
27	mujer	sano	enfermo	0.0	47.0	sí	no	58.0	11.0
28	mujer	sano	sano		77.0	sí	sí	77.0	0.0
29	mujer	sano	sano		45.0	no	no		
30	mujer	sano	sano		52.0	no	no		
31	hombre	enfermo	sano		64.0	sí	sí	64.0	0.0
32	hombre	sano	sano	2.0	55.0	sí	no	57.0	2.0
33	hombre	sano	sano	2.0	33.0	no	no		
34	mujer	sano	sano	0.0	43.0	no	no		
35	mujer	enfermo	sano	3.0		sí	no	50.0	
36	hombre			0.0					
37	hombre					no	no		
38	hombre	sano	enfermo	2.0	62.0	sí	sí	42.0	0.0
39	hombre				66.0	no	no		
40	hombre	sano	sano		45.0	no	no		
41	hombre	sano	enfermo	2.0	58.0	no	no		
42	hombre	sano	enfermo	3.0	64.0	sí	sí	49.0	0.0
43	mujer	sano	sano	1.0	39.0	sí	sí	39.0	0.0
44	hombre	enfermo	sano	0.0	45.0	no	no		
45	mujer	enfermo	sano	2.0	39.0	sí	no	39.0	0.0
46	mujer	enfermo	sano		35.0	sí	sí	35.0	0.0
47	hombre								
48	hombre	enfermo	sano	2.0	35.0	sí	sí	35.0	0.0

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (III).

Paciente	Litiasis	Presentación2	Aparición2	Aparición22	Hiperuricemia	Presentación3	Aparición3	Aparición33
1	no	no			sí	no	47.0	22.0
2	no	no			no	no		
3	sí	no						
4	no	no			sí			
5	no	no			no	no		
6	no	no			sí	no	39.0	9.0
7	no	no			no	no		
8	sí	no	27.0	5.0	sí	no	34.0	12.0
9	sí	no	39.0					
10	no	no			no	no		
11	sí	no	57.0	21.0	sí	no	58.0	22.0
12	sí	no	45.0	12.0	sí	sí	33.0	0.0
13	no	no			sí	no	63.0	1.0
14	sí	sí	34.0	0.0	sí	sí	33.0	0.0
15	sí	no	38.0	9.0				
16	no	no			sí	no	50.0	16.0
17	no	no			sí			
18	no	no			sí	sí	76.0	0.0
19	no	no						
20	no	no			sí		62.0	
21	no	no			sí	sí	61.0	0.0
22	sí	no	58.0	0.0	sí	sí	58.0	0.0
23	sí	no	43.0	0.0	sí	sí	43.0	0.0
24	sí	no	38.0	0.0	sí	no	47.0	9.0

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (IV).

Paciente	litiasis	Presentación2	Aparición2	Aparición22	Hiperuricemia	Presentación3	Aparición3	Aparición33
25	no	no			no	no		
26	sí	sí	48.0	0.0	sí	sí	48.0	0.0
27	no	no			no	no		
28	no	no			sí	sí	77.0	0.0
29	sí	sí	23.0	0.0	no	no		
30	no	no			sí	no	56.0	4.0
31	no	no			no	no		
32	sí	sí	52.0	0.0	sí	no	58.0	3.0
33	sí	sí	33.0	0.0	sí	no	49.0	16.0
34	no	no			sí	no	61.0	18.0
35	no	no			sí	no	50.0	
36	no	no			sí		54.0	
37	no	no						
38	no	no			sí	sí	62.0	0.0
39	sí	sí	46.0	0.0	sí	sí	66.0	0.0
40	no	no			sí	no	59.0	14.0
41	no	no			no	no		
42	sí	sí	50.0	0.0	sí	sí	64.0	0.0
43	sí	sí	30.0	0.0	no	no		
44	no	no			sí	sí	45.0	0.0
45	no	no			no	no		
46	no	no			sí	no	52.0	17.0
47								
48	sí	sí	35.0	0.0	sí			

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (V).

Paciente	Hematuria	Presentación4	Aparición4	Aparición44	Proteinuria	Presentación5	Aparición5	Aparición55
1	sí	no	48.0	23.0	sí	no	48.0	23.0
2	sí	sí	51.0	0.0				
3								
4	sí	no	53.0	17.0				
5	sí	sí	51.0	0.0				
6	sí	sí	30.0	0.0	sí	no	39.0	9.0
7	no	no			sí	no	55.0	26.0
8	sí	no	33.0	11.0	sí	no	33.0	11.0
9	sí	no	39.0					
10								
11	sí	no	65.0	29.0	sí	no	62.0	26.0
12	sí	sí	33.0	0.0	sí	sí	33.0	0.0
13	sí	sí	62.0	0.0	sí	no	63.0	1.0
14	sí	sí	52.0	0.0	sí	sí	52.0	0.0
15	sí	sí	29.0	0.0				
16	sí	no	49.0	15.0	sí	no	49.0	15.0
17								
18	sí	sí	64.0	0.0	sí	sí	64.0	0.0
19					sí			
20	sí	sí						
21	sí	sí	61.0	0.0	sí	sí	61.0	0.0
22								
23	sí	no	43.0	0.0	sí	no	47.0	4.0
24	sí	no	46.0	8.0				

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (VI).

Paciente	Hematuria	Presentación4	Aparición4	Aparición44	Proteinuria	Presentación5	Aparición5	Aparición55
25	sí	sí	62.0	0.0	sí	sí	52.0	0.0
26								
27	sí	no	57.0	10.0				
28	sí	no	81.0	4.0	sí	no	81.0	4.0
29								
30	no	no			no	no		
31	sí	sí	64.0	0.0	sí	sí	64.0	0.0
32	no	no			sí	sí	55.0	0.0
33								
34	sí	sí	43.0	0.0	sí	no	60.0	17.0
35								
36								
37								
38	sí	no	65.0	3.0	sí	no	65.0	3.0
39	sí	sí	66.0	0.0	sí	sí	66.0	0.0
40	sí	no	62.0	17.0	sí	no	62.0	17.0
41								
42	sí	sí	64.0	0.0	sí	no	66.0	2.0
43	sí	no	56.0	17.0				
44	sí	no	46.0	1.0	sí	sí	45.0	0.0
45	sí	sí	39.0	0.0	no	no		
46	sí	no	52.0	17.0	sí	no	52.0	17.0
47								
48	sí							

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (VII).

Paciente	HTA	Presentación6	Aparición6	Aparición66	IRC	Presentación7	Aparición7	Aparición77
1	sí	no	45.0	20.0	sí	no	45.0	20.0
2	sí	sí	51.0	0.0	sí	sí	51.0	0.0
3	sí				sí			
4	sí	no		15.0	sí	sí	36.0	0.0
5	sí				sí	sí	51.0	0.0
6	sí	sí	30.0	0.0	sí	no	37.0	7.0
7	sí	no	41.0	12.0	sí	no	53.0	24.0
8	sí	sí	22.0	0.0	sí	no	33.0	11.0
9	sí				sí			
10	sí	sí	43.0	0.0	sí	sí	43.0	0.0
11	sí	sí	36.0	0.0	sí	no	53.0	17.0
12	sí	sí	33.0	0.0	sí	sí	33.0	0.0
13	sí	sí	62.0	0.0	sí	sí	62.0	0.0
14	sí	sí	47.0	0.0	sí	sí	52.0	0.0
15	sí				sí	sí	29.0	0.0
16	sí				sí	no		
17	no	no			sí	no	46.0	7.0
18	no	no			sí	sí	76.0	0.0
19	sí	sí	37.0	0.0	sí	sí	37.0	0.0
20	sí	sí			sí			
21	no	no			sí	sí	61.0	0.0
22	sí	sí	58.0	0.0	sí	sí	58.0	0.0
23	sí	sí	43.0	0.0	sí	no	48.0	5.0
24	sí	sí	38.0	0.0	sí	no	39.0	1.0

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (VIII).

Paciente	HTA	Presentación6	Aparición6	Aparición66	IRC	Presentación7	Aparición7	Aparición77
25	sí	sí	49.0	0.0	sí	sí	52.0	0.0
26	sí	sí	48.0	0.0	sí	sí	48.0	0.0
27	sí	sí	34.0	0.0	sí	sí	47.0	0.0
28	sí	sí	56.0	0.0	sí	sí	77.0	0.0
29	sí				sí	sí	45.0	0.0
30	sí	sí	52.0	0.0	sí	sí	52.0	0.0
31	sí	sí		0.0	sí	sí	64.0	0.0
32	sí	sí	54.0	0.0	sí	no	57.0	2.0
33	no	no			sí	no	49.0	16.0
34	sí	no	61.0	18.0	sí	no	60.0	17.0
35	sí				sí	sí	48.0	
36	no	no			sí			
37	sí				sí			
38	sí	sí	59.0	0.0	sí	sí	62.0	0.0
39	sí	sí	66.0	0.0	sí	sí	66.0	0.0
40	sí	sí	45.0	0.0	sí	sí	45.0	0.0
41	no	no			sí	sí	58.0	0.0
42	sí	sí	49.0	0.0	sí	sí	64.0	0.0
43	sí				sí	sí	39.0	0.0
44	sí	sí	37.0	0.0	sí	sí	45.0	0.0
45	sí	no	39.0	0.0	sí	no	43.0	4.0
46	sí	no	52.0	17.0	sí	no	52.0	17.0
47								
48	sí	sí	35.0	0.0	sí	sí	35.0	0.0

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (IX).

Paciente	IRCT	Presentación 8	Aparición 8	Aparición88	IRT1	ITU	Presentación 9	Aparición9	Aparición 99
1	sí	no	48.0	23.0	3.0	sí	no	47.0	22.0
2	sí	no	62.0	11.0	11.0	no	no		
3	sí	no	69.0			sí	no	78.0	
4	sí	no	51.0	15.0	15.0	no	no		
5	sí	no	56.0	5.0	5.0	sí	no	60.0	9.0
6	sí	no	45.0	15.0	8.0	sí	no	37.0	7.0
7	no	no				sí	sí	29.0	0.0
8	no	no				sí	no	27.0	5.0
9	sí		39.0						
10	sí	no	46.0	3.0	3.0	no	no		
11	sí	no	63.0	27.0	10.0	sí	no	44.0	8.0
12	sí	no	42.0	9.0	9.0	sí	no	37.0	4.0
13	sí	no	63.0	1.0	1.0	no	no		
14	sí	no	54.0	2.0	2.0	no	no		
15	sí	no	38.0	9.0	9.0	sí	sí	29.0	0.0
16	sí	no	51.0	17.0		sí	no	55.0	21.0
17	sí	no	47.0	8.0	1.0	sí	no	48.0	9.0
18	sí	sí	76.0	0.0	0.0	sí	sí	76.0	0.0
19	sí	no	44.0	7.0	7.0	sí	no	49.0	12.0
20	sí		60.0						
21	sí	no	62.0	1.0	1.0	no	no		
22	sí	no	70.0	12.0	12.0				
23	no	no				no	no		
24	sí	no	46.0	8.0	7.0	sí	no	51.0	13.0

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (X)

Paciente	IRCT	Presentación 8	Aparición 8	Aparición 88	IRT 1	ITU	Presentación 9	Aparición 9	Aparición 99
25	sí	sí	52.0	0.0	0.0	no	no		
26	sí	no	52.0	4.0	4.0	sí	no	51.0	3.0
27	sí	no	56.0	9.0	9.0	sí	no	68.0	21.0
28	sí	no	82.0	5.0	5.0	no	no		
29	sí	no	48.0	3.0	3.0				
30	sí	no	56.0	4.0	4.0				
31	no	no				no	no		
32	no	no				no	no		
33	sí	no	49.0	16.0	0.0				
34	sí	no	67.0	24.0	7.0	sí	no	60.0	17.0
35	sí	no	48.0		0.0	no	no		
36	sí		61.0			no	no		
37	sí	no	45.0						
38	sí	no	66.0	4.0	4.0	no	no		
39	sí	no	68.0	2.0	2.0	no	no		
40	sí	no	62.0	17.0	17.0	no	no		
41	sí	sí	58.0	0.0	0.0	sí	no	62.0	4.0
42	sí	no				no	no		
43	sí	no	56.0	17.0	17.0	sí	no		
44	sí	no	47.0	2.0	2.0	sí	sí	45.0	0.0
45	sí	no	50.0	11.0	7.0	sí	no		
46	sí	no	52.0	17.0	0.0	sí	sí	35.0	0.0
47	sí		50.0						
48	sí	no	42.0	7.0	7.0	sí	no	55.0	20.0

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (XI).

Paciente	Infección	Presentación 10	Aparición 10	Aparición 101	Episodios infección	Quistes hepáticos	Presentación 11	Quistes pancreáticos
1	no	no			0.0	sí	sí	no
2	no	no			0.0	sí	sí	no
3	sí	no	76.0		8.0	sí	sí	sí
4	no	no			0.0	sí	sí	no
5	sí	no	66.0	15.0	1.0	no	no	no
6	sí	no	39.0	9.0	1.0	no	no	no
7	sí	no	55.0	26.0	1.0	sí	sí	no
8	sí	no	34.0	12.0	2.0	sí	sí	no
9	no	no			0.0	no	no	no
10	no	no			0.0	no	no	no
11	sí	no	61.0	25.0	5.0	sí	sí	no
12	no	no			0.0	no	no	no
13	no	no			0.0	sí	sí	no
14	no	no			0.0	sí	sí	no
15	sí	no	38.0	9.0	1.0	no	no	no
16	no	no			0.0	sí	sí	no
17	sí	no	47.0	8.0	0.0	sí	sí	no
18	no	no			0.0	sí	sí	no
19	no	no			0.0	sí	sí	no
20	no	no			0.0	sí	sí	no
21	sí	no	65.0	4.0	1.0	no	no	no
22	no	no			0.0	no	no	no
23	no	no			0.0	no	no	no
24	no	no			0.0	sí	sí	no

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (XII).

Paciente	Infección	Presentación 10	Aparición10	Aparición 101	Episodios infección	Quistes hepáticos	Presentación 11	Quistes pancreáticos
25	no	no			0.0	no	no	no
26	no	no			0.0	no	no	no
27	no	no			0.0			no
28	no	no			0.0	no	no	no
29	no	no			0.0	no	no	no
30	no	no			0.0			no
31	sí	sí	64.0	0.0	1.0	no	no	no
32	no	no			0.0	sí	sí	no
33	no	no			0.0	sí	sí	no
34	sí	sí	43.0	0.0	1.0	sí	sí	no
35	sí	no	49.0		1.0	sí	sí	sí
36	no	no			0.0	sí		no
37	no	no			0.0	no	no	no
38	no	no			0.0	sí	sí	no
39	no	no			0.0	sí	sí	no
40	no	no			0.0	no	no	no
41	sí	no	62.0	4.0	1.0	no	no	no
42	no	no			0.0	no	no	no
43	no	no			0.0	sí	sí	no
44	sí	no	47.0	2.0	1.0	sí	sí	no
45	sí	no	51.0	12.0	7.0	sí	sí	no
46	no	no			0.0	sí	sí	no
47	no	no			0.0			no
48	sí	no	55.0	20.0	5.0	sí	sí	no

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (XIII).

<b>Paciente</b>	<b>Quistes aracnoideos</b>	<b>Quistes ováricos</b>	<b>Prolapso mitral</b>	<b>Aneurisma Aorta</b>	<b>Divertículos</b>	<b>Hernias</b>
1		no	no	no		sí
2	no	no	no	no		sí
3		no	no	no	sí	sí
4		no		no		no
5		no	no	no	sí	sí
6		no		no	no	sí
7	no	no		no		no
8	sí	no		no	no	no
9		no		no		no
10		no		no		no
11		no	no	no	no	sí
12	no	no	no	no	no	no
13	no	no	no	no	no	no
14		no	no	no	no	no
15		no	no	no	no	no
16		no		no		sí
17	no	sí	no	no	no	no
18		no				no
19		sí		no	no	no
20		no		no		no
21		no		no	sí	sí
22	no	no		no		no
23		no		no	no	no
24	no	no	no	no	no	no

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (XIV).

Paciente	Quistes aracnoideos	Quistes ováricos	Prolapso mitral	Aneurisma Aorta	Divertículos	Hernias
25		no	no	no	no	sí
26		no	no	no		sí
27		no		no	sí	sí
28		no		no	no	sí
29	no	no	no	no	sí	no
30		no		no		sí
31		no		no		no
32	no	no		no	no	sí
33		no		no	sí	no
34		no	no	no	no	no
35		no	no	no	sí	no
36		no	no	no	no	no
37		no	no	no		no
38		no		no	no	no
39		no	no	no	no	sí
40		no	no	no		no
41		no	no	no	no	no
42		no	no	no	no	no
43	no	sí		no	no	no
44		no	no	no	no	no
45	no	no	no	no	no	no
46		no		no		no
47		no		no	sí	no
48		no	no	no	no	sí

**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (XV).

Paciente	N° Ingresos	Estancia media	Vivo/éxitus	Etiología éxitus	Edad éxitus	Supervivencia
1	9.0	6.22	vivo			
2	6.0	8.2	vivo			
3	18.0	10.17	éxitus	Sepsis	79.0	
4	3.0	4.3	vivo			
5	20.0	7.1	éxitus	Cardiovascular	70.0	19.0
6	6.0	12.8	vivo			
7	6.0	11.33	vivo			
8	3.0	8.67	vivo			
9	1.0	12.0	vivo			
10	3.0	22.6	vivo			
11	17.0	9.18	éxitus	Sepsis	66.0	30.0
12	8.0	13.88	vivo			
13	9.0	5.22	éxitus	Cardiovascular	70.0	8.0
14	6.0	14.33	vivo			
15	9.0	10.56	vivo			
16	3.0	8.0	vivo			
17	11.0	16.73	vivo			
18	11.0	12.2	éxitus	Sepsis	77.0	1.0
19	4.0	8.0	vivo			
20	2.0	10.5	vivo			
21	11.0	13.0	éxitus	Cardiovascular	75.0	14.0
22	4.0	18.75	éxitus	Sepsis	72.0	14.0
23	10.0	9.4	éxitus	Cardiovascular	68.0	25.0
24	5.0	23.8	éxitus	Cardiovascular	53.0	15.0

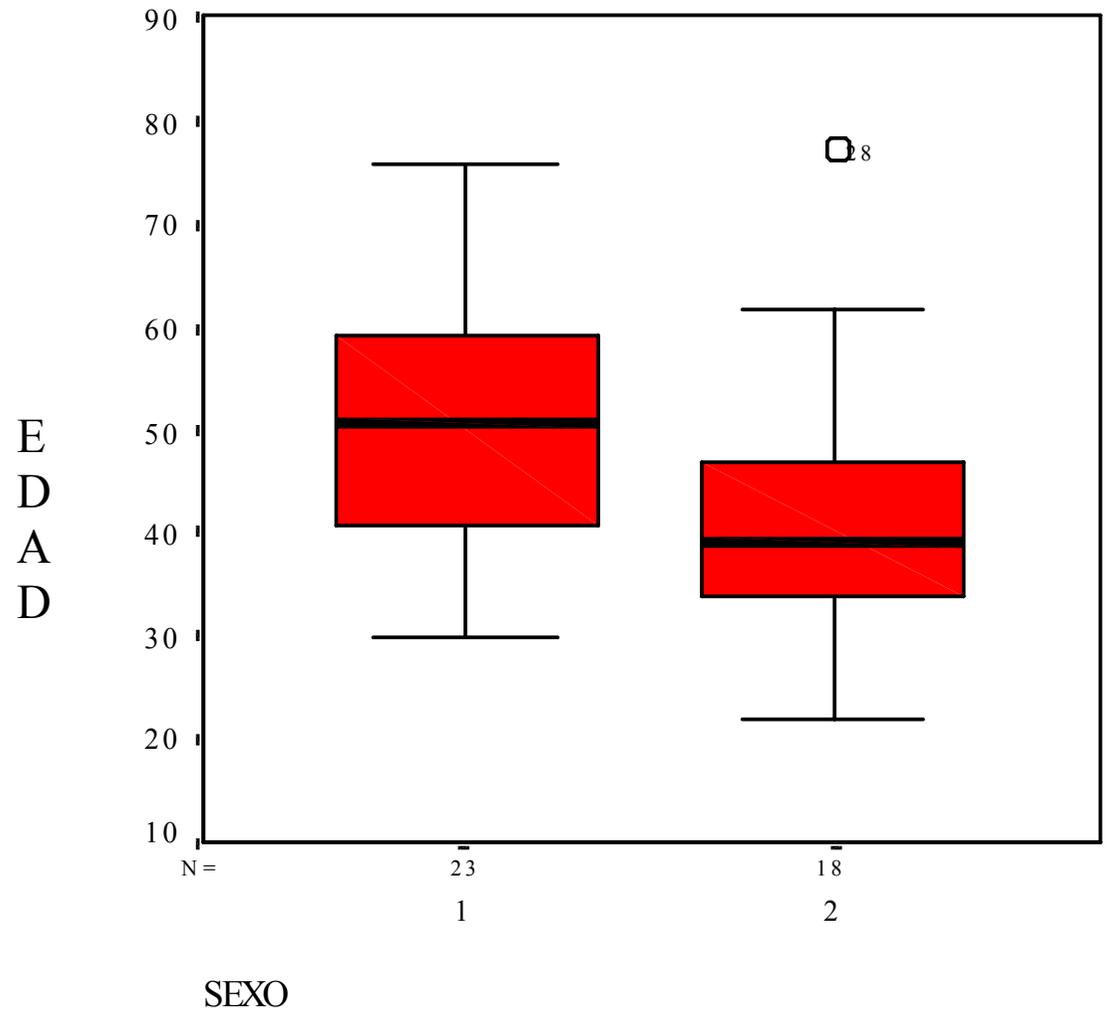
**Tabla 21.** Principales variables de la población a estudio diagnosticada de PQRAD (XVI).

<b>Paciente</b>	<b>Nº Ingresos</b>	<b>Estancia media</b>	<b>Vivo/Éxitus</b>	<b>Etiología éxitus</b>	<b>Edad éxitus</b>	<b>Supervivencia</b>
25	11.0	6.73	éxitus	Sepsis	65.0	13.0
26	25.0	4.84	éxitus	Uremia	63.0	15.0
27	2.0	7.5	vivo			
28	3.0	17.3	vivo			
29	1.0	12.0	vivo			
30	1.0	10.0	vivo			
31	11.0	8.7	éxitus	Sepsis	68.0	4.0
32	7.0	14.0	éxitus	Neoplasia	66.0	11.0
33	2.0	16.0				
34	3.0	9.33	vivo			
35	1.0	19.0	vivo			
36	1.0	18.0	vivo			
37	3.0	19.0	vivo			
38	4.0	12.5	éxitus	Neoplasia	68.0	6.0
39	3.0	9.3	éxitus	Cardiovascular	73.0	7.0
40	10.0	7.1	éxitus	Cardiovascular	64.0	19.0
41	3.0	16.7	vivo			
42	2.0	3.5	vivo			
43	1.0	9.0	vivo			
44	6.0	4.17	vivo			
45	19.0	11.53	éxitus	Sepsis	60.0	21.0
46	2.0	10.5	vivo			
47	3.0	3.0	éxitus	Cardiovascular	60.0	
48	16.0	14.19	éxitus	Sepsis	59.0	24.0

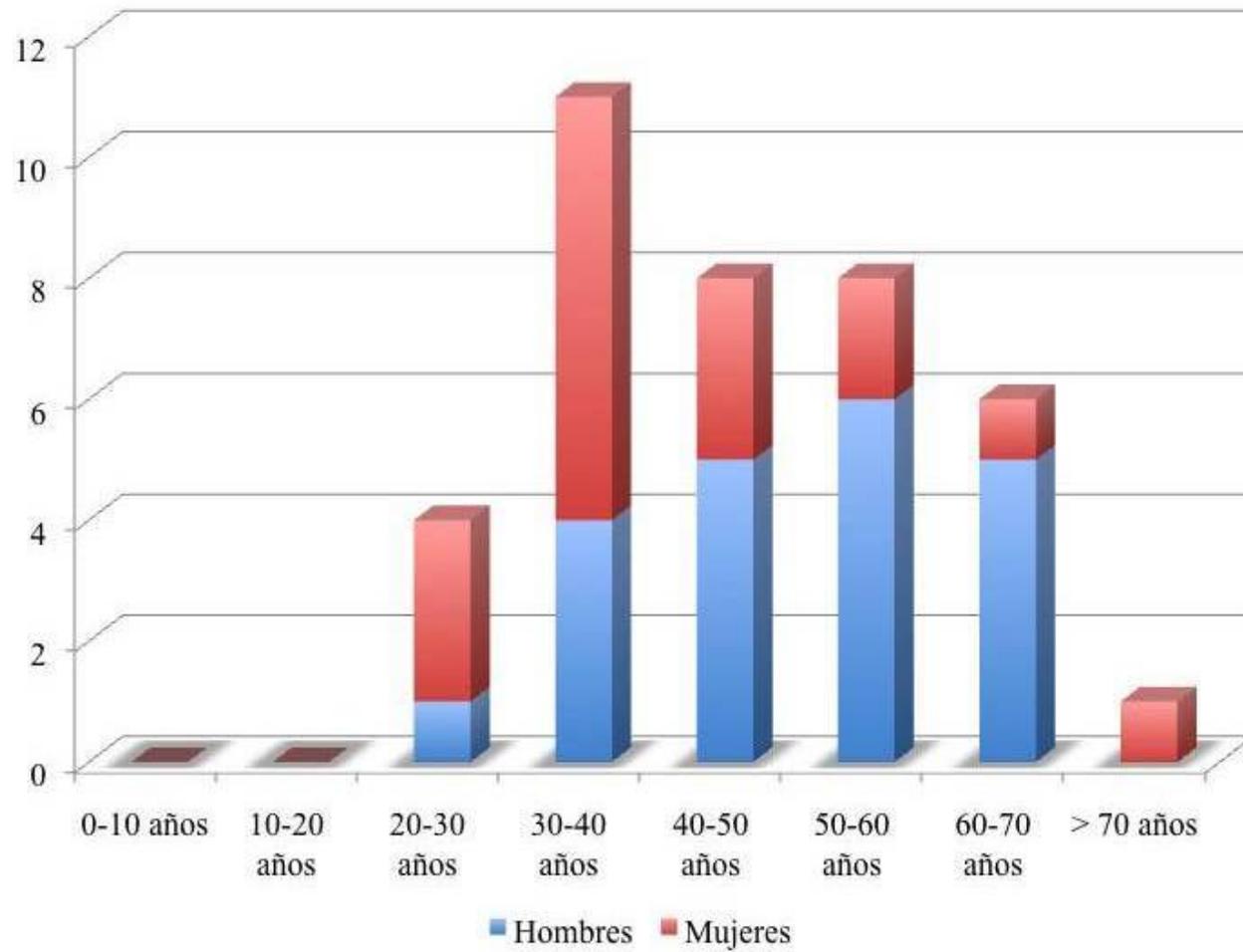
- **ASPECTOS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

Los aspectos generales de la población diagnosticada de PQRAD en nuestro estudio se expresan en las figuras 17 y 18. Se estudiaron clínicamente 48 pacientes, 21 mujeres y 27 hombres. La edad media de aparición de los primeros síntomas fue  $46.07 \pm 13.49$  años,  $41.17 \pm 13.41$  años en las mujeres y  $49.91 \pm 12.52$  años en los hombres ( $p < 0.05$ ) (Figura 17). El 41.18 % de las mujeres tuvieron las primeras manifestaciones de la enfermedad en el intervalo de edad comprendido entre los 30 y 40 años, mientras que el diagnóstico en los hombres fue fundamentalmente entre los 50 y 60 años (Figura 18).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la enfermedad según sexo.



**Figura 17.** Edad (años) de aparición de la PQRAD por sexo (1 Hombres, 2 Mujeres).

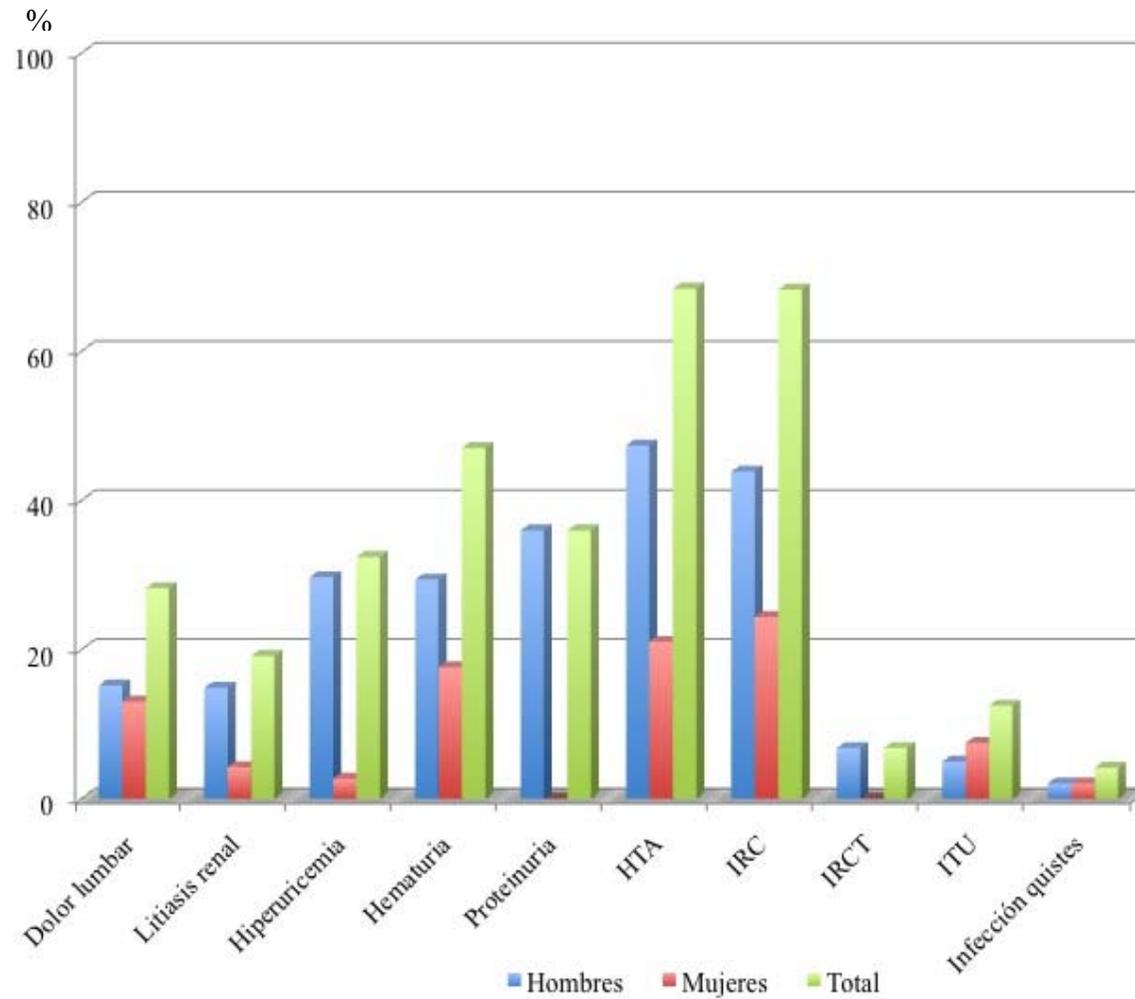


**Figura 18.** Edad estratificada y sexo de los 48 pacientes en el momento del diagnóstico.

- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS RENALES INICIALES**

Las manifestaciones de la enfermedad presentes en el momento del diagnóstico se presentan en la Figura 19 y Tabla 22. Como manifestación aislada, la HTA fue la alteración más frecuente y fue el signo inicial de la enfermedad en el 68.42 % de los pacientes, con predominio en los hombres respecto a las mujeres ( $p < 0.05$ ), seguido de la IRC presente en el 68.29 % de los pacientes con PQRAD (Figura 19).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de las diferentes manifestaciones renales iniciales por razón del sexo, con excepción de la HTA, proteinuria, hiperuricemia y litiasis renal donde la prevalencia fue mayor en los varones ( $p < 0.05$ ) que en las mujeres. La cuantificación de la proteinuria en el momento del diagnóstico fue siempre inferior a 300 mg / 24 h.



**Figura 19.** Manifestaciones renales de la enfermedad por sexo en el momento del diagnóstico.

**Tabla 22.** Prevalencia por sexo y significación estadística de las manifestaciones renales iniciales.

<b>Manifestaciones renales</b>	<b>Hombres (%)</b>	<b>Mujeres (%)</b>	<b>p</b>
<b>Dolor lumbar</b>	15.22	13.04	NS
<b>Litiasis renal</b>	14.89	4.26	0.047
<b>Hiperuricemia</b>	29.73	2.70	< 0.0001
<b>Hematuria</b>	29.41	17.65	NS
<b>Proteinuria</b>	36	0	< 0.0001
<b>HTA</b>	47.37	21.05	0.026
<b>IRC</b>	43.9	24.39	NS
<b>IRCT</b>	6.82	0	-
<b>Infección urinaria</b>	5	7.5	NS
<b>Infección quistes</b>	2.08	2.08	NS

- No representativo

- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS RENALES EN LA EVOLUCIÓN**

La manifestación renal más frecuente fue la IRC, presente en el 100 % de los pacientes estudiados, seguido de la proteinuria (92.31 %) y de la IRCT (89.58 %) (Figura 20). La HTA estuvo presente en el 87.23 % de los pacientes enfermos, de forma estadísticamente significativa en el grupo de edad de 30-60 años ( $p < 0.01$ ) (Figura 21). La prevalencia de las manifestaciones renales en la evolución no mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres (Figura 20 y Tabla 23).

Aunque la prevalencia de infecciones del tracto urinario fue superior en las mujeres, no se demostró significación estadística. Las enterobacterias fueron responsables del 94.12 % de los episodios, siendo *Escherichia Coli* el agente etiológico aislado con más frecuencia (70.59 %).

La edad media de aparición de la IRC fue  $50.02 \pm 11.21$  años, y de la IRCT  $54.74 \pm 10.07$  años, independientemente del sexo ( $p > 0.05$ ). Los pacientes diagnosticados de IRC se encontraban preferentemente en el grupo de edad de 30-60 años ( $p < 0.05$ ), del mismo modo que los pacientes con IRCT donde la diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 21). Cuando la enfermedad fue transmitida por el padre, la edad media de aparición de la IRC y de la IRCT fue menor ( $p < 0.01$ ).

El tiempo de evolución hacia la IRC y a IRCT desde el diagnóstico de la enfermedad fue menor en los hombres que en las mujeres, así como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de IRC hasta el inicio de tratamiento renal sustitutivo ( $p < 0.05$ ) (Tabla 23 y Figura 22). Los pacientes con HTA tenían más probabilidad de presentar IRC ( $p < 0.05$ ).

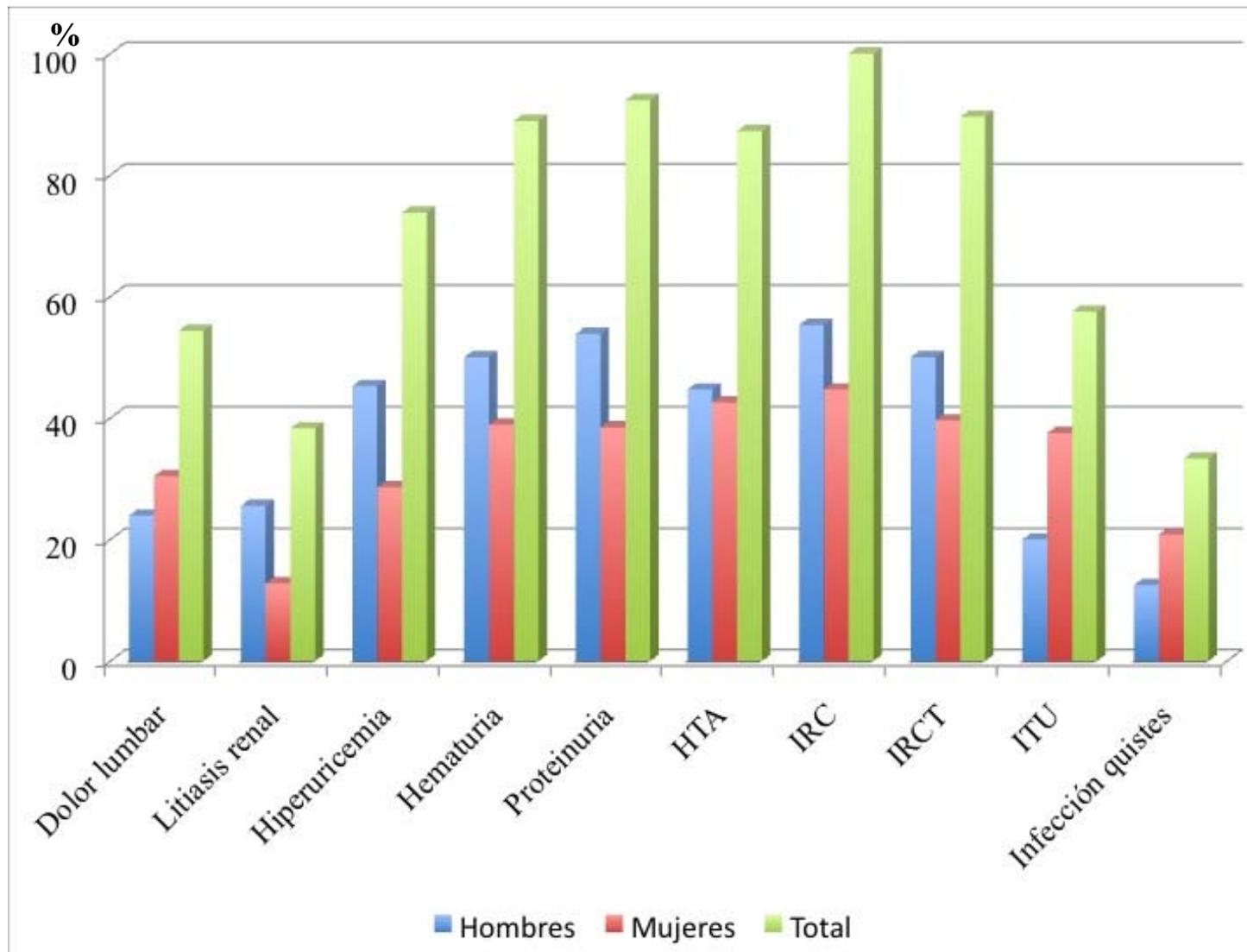
Del total de pacientes que comenzaron tratamiento renal sustitutivo, el 83.72 % eran hipertensos y el 13.95 % normotensos. Los pacientes con HTA, proteinuria, hematuria

macroscópica, litiasis, dolor abdominal, infecciones del tracto urinario, quistes hepáticos e infecciones de quistes tenían más probabilidad de presentar IRCT ( $p < 0.01$ ). Sin embargo, la probabilidad de presentar IRCT no aumentó en los pacientes con divertículos, hematuria macroscópica antes de los 30 años o mujeres con más de tres hijos ( $p > 0.05$ ).

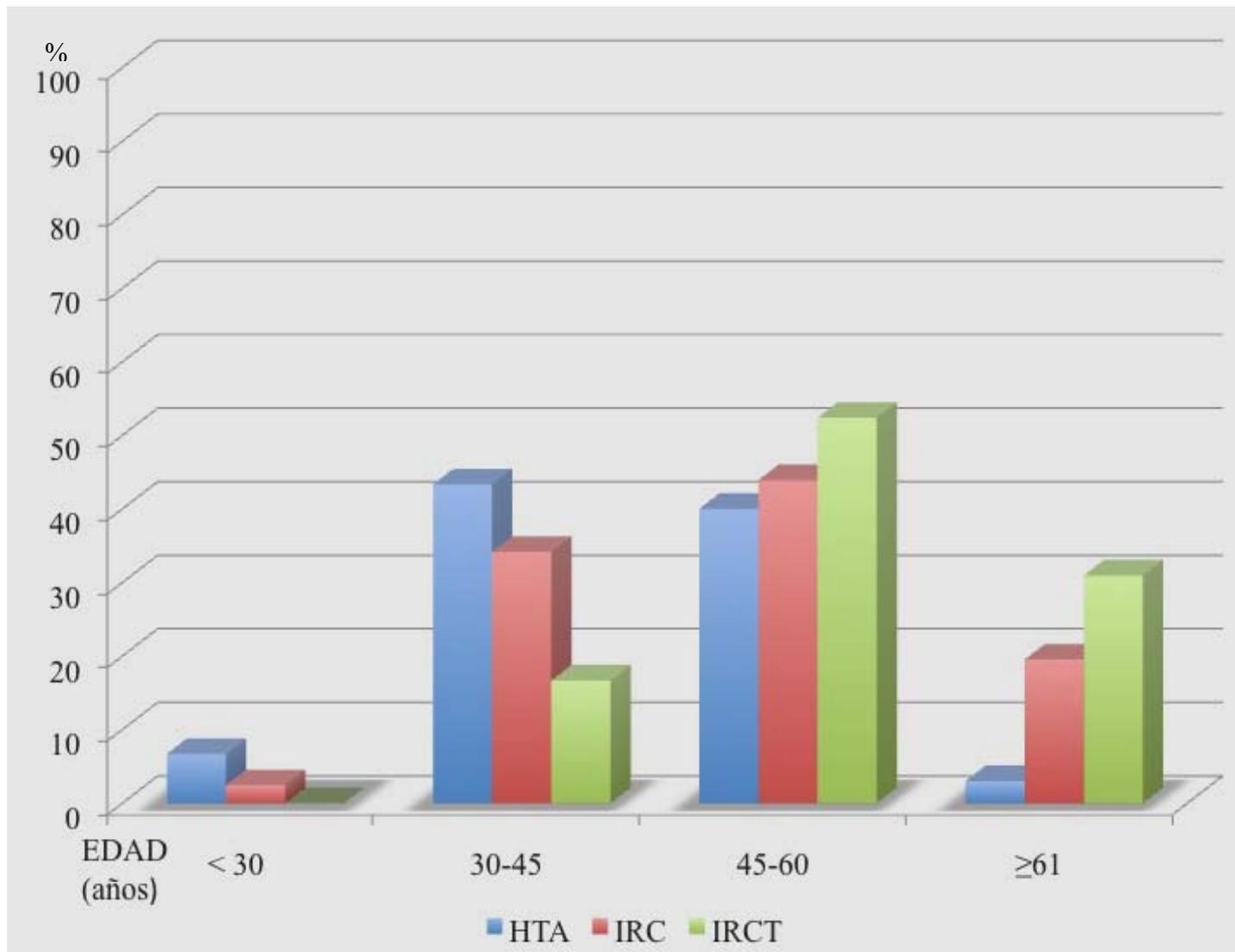
No se encontraron diferencias significativas por sexo en la edad de aparición de ninguna de las manifestaciones renales.

Además de en la IRC e IRCT, el tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de hiperuricemia, proteinuria, litiasis renal e HTA fue también menor en los hombres que en las mujeres ( $p < 0.05$ ) (Tabla 23). No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de evolución transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición del resto de las manifestaciones renales.

La litiasis renal recurrió de forma estadísticamente significativa en los varones ( $p < 0.05$ ).



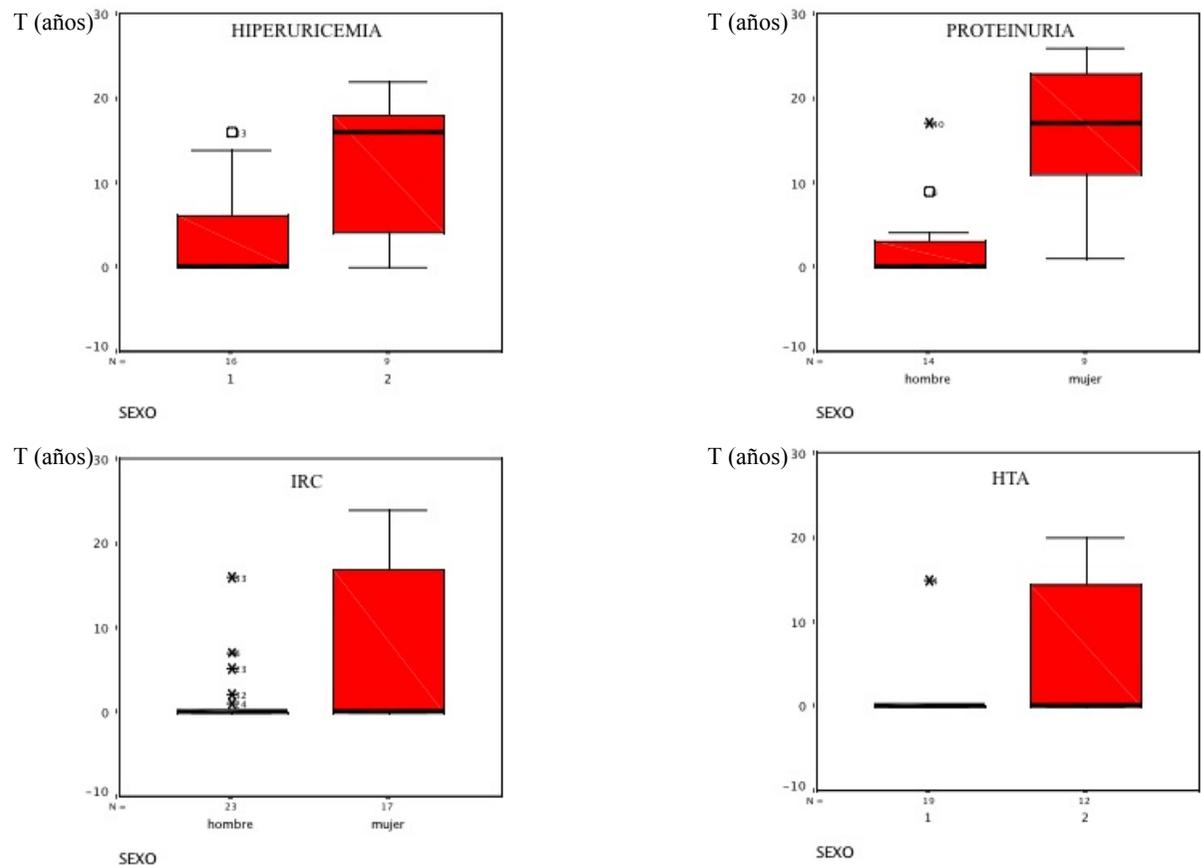
**Figura 20.** Manifestaciones renales por sexo en la evolución de la enfermedad.



**Figura 21:** Prevalencia de la HTA, IRC e IRCT estratificada por grupos de edad.

**Tabla 23.** Prevalencia, edad de aparición y tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de las diferentes manifestaciones clínicas renales por sexo.

Manifestaciones renales	Prevalencia			Edad de aparición (años)			T (años) aparición del síntoma desde el diagnóstico		
	Hombre (%)	Mujer (%)	p	Hombre	Mujer	p	Hombre	Mujer	p
<b>Dolor lumbar</b>	23.91	30.43	NS	47.45 ± 11.49	48.86 ± 15.04	NS	2.45 ± 4.55	6.83 ± 9.49	NS
<b>Litiasis renal</b>	25.53	12.76	NS	43.42 ± 7.84	35 ± 13.47	NS	1.09 ± 3.62	7 ± 8.69	0.045
<b>Hiperuricemia</b>	45.24	28.57	NS	52.65 ± 11.95	55.45 ± 10.98	NS	3.19 ± 5.54	12.44 ± 8.69	0.003
<b>Hematuria</b>	50	38.88	NS	53 ± 11.81	51.15 ± 13.87	NS	2.88 ± 5.89	10.5 ± 9.94	NS
<b>Proteinuria</b>	53.85	38.46	NS	55.07 ± 10.78	55.89 ± 13.16	NS	2.5 ± 4.89	15.56 ± 8.97	0.001
<b>HTA</b>	44.68	42.55	NS	46.44 ± 9.57	44.75 ± 12.09	NS	0.79 ± 3.44	5.58 ± 8.44	0.037
<b>IRC</b>	55.32	44.68	NS	51.26 ± 11.37	48.44 ± 11.13	NS	1.35 ± 3.65	6.88 ± 8.75	0.035
<b>IRCT</b>	50	39.58	NS	54.13 ± 10.11	55.47 ± 10.25	NS	6.74 ± 5.99	11.69 ± 8.11	0.043
<b>Infección urinaria</b>	20	37.5	NS	51.75 ± 13.01	48.38 ± 15.77	NS	6.38 ± 6.91	10.33 ± 8.36	NS
<b>Infección quistes</b>	12.5	20.83	NS	55.33 ± 10.48	52 ± 12.9	NS	6.5 ± 7.26	13.37 ± 8.68	NS



**Figura 22. Distribución por sexos del tiempo transcurrido (años) desde el diagnóstico de la PQRAD hasta la aparición de hiperuricemia, proteinuria, IRC e HTA (1: Hombre, 2 Mujer). Se pone de manifiesto como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de las manifestaciones clínicas descritas fue menor de forma estadísticamente significativa en los hombres ( $p < 0.05$ ). Este tiempo fue también menor para el caso de la IRCT, cuyo box-plot no aparece representado.**

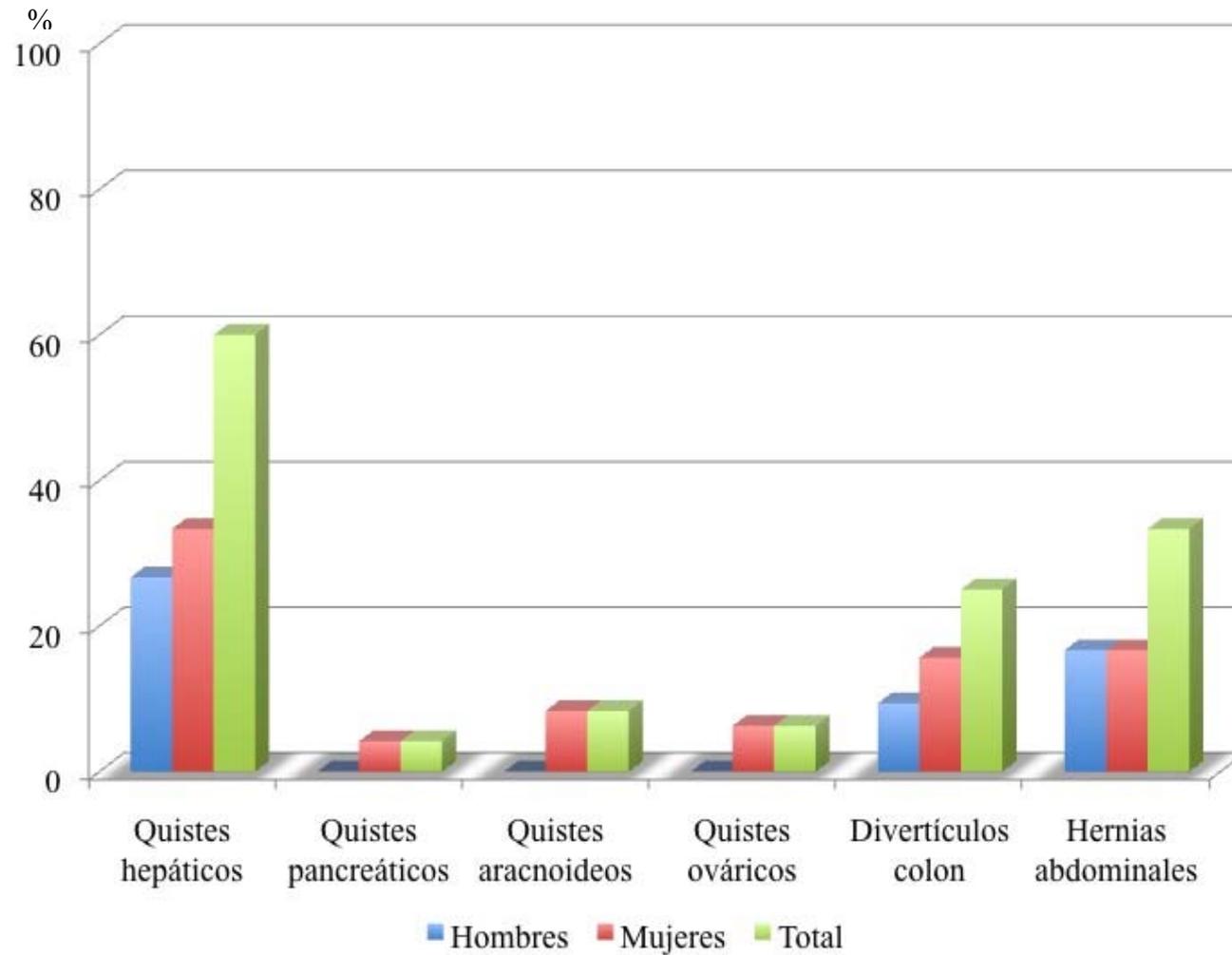
- **MANIFESTACIONES EXTRARRENALES**

Las manifestaciones extrarrenales se presentan en la Figura 23 y Tabla 24. Los quistes hepáticos fueron la manifestación extrarrenal más frecuente, presentes en el momento del diagnóstico en el 59.09 % de los pacientes y en el curso de la enfermedad, en el 60 %. La prevalencia fue mayor en las mujeres de forma estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ).

Como ya se puso de manifiesto, no se realizó ningún estudio protocolizado para buscar las diversas alteraciones descritas.

En la población diagnosticada de PQRAD no se detectaron evidencias de prolapso mitral, aneurismas cerebrales, de aorta, ni coronarios (Figura 23 y Tabla 24).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia del resto de manifestaciones extrarrenales diagnosticadas por razón del sexo.



**Figura 23.** Manifestaciones extrarrenales de la PQRAD por sexo.

**Tabla 24.** Prevalencia y significación estadística de las manifestaciones extrarrenales por sexo.

<b>Manifestaciones extrarrenales</b>	<b>Hombre (%)</b>	<b>Mujer (%)</b>	<b>p</b>
<b>Quistes hepáticos</b>	26.67	33.33	0.027
<b>Quistes pancreáticos</b>	0	4.16	-
<b>Quistes aracnoideos</b>	0	8.33	-
<b>Quistes ováricos</b>	0	6.25	-
<b>Divertículos</b>	9.38	15.63	NS
<b>Hernias</b>	16.67	16.67	NS

- No representativo.

## • SUPERVIVENCIA Y MORBI-MORTALIDAD

Los datos correspondientes a la morbi-mortalidad se representan en la Tabla 25 y Figura 24. Del total de pacientes con PQRAD fallecieron durante el estudio, el 39.58 %, el 29.17 % de los varones y el 10.42 % de las mujeres ( $p < 0.05$ , RR 2.3). La supervivencia de los pacientes desde el momento del diagnóstico fue de  $13.4 \pm 7.79$  años ( $12.92 \pm 7.22$  años para los hombres,  $19.5 \pm 9.04$  para las mujeres,  $p > 0.05$ ), pero no se demostró que la HTA, la hematuria macroscópica, el dolor abdominal, las infecciones de quistes, la litiasis renal, las infecciones urinarias, la presencia de quistes hepáticos o la mayor paridad fueran factores de riesgo de mortalidad ( $p > 0.05$ ).

Los pacientes con PQRAD presentaron un total de  $6.17 \pm 5.81$  ingresos hospitalarios en nuestro centro hospitalario a lo largo de todo el estudio,  $0.94 \pm 0.63$  ingresos/año ( $0.91 \pm 0.58$  ingresos/año para los hombres y  $0.98 \pm 0.73$  ingresos/año para las mujeres), con una estancia media de  $11.27 \pm 4.91$  días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el número de ingresos hospitalarios por año ni en la estancia media por razón del sexo (Tabla 25).

Cuando sólo se tuvo en cuenta a los pacientes con PQRAD pertenecientes al área de Salamanca, la media de ingresos hospitalarios fue  $8.54 \pm 5.85$  / paciente, con una estancia media de  $10.41 \pm 4.86$  días.

Las principales causas de fallecimiento fueron las de origen cardiovascular (8 pacientes, 42.1 % de los éxitos) y las infecciosas (8 pacientes, 42.1 % de los éxitos) (Figura 25). De los pacientes fallecidos recibían tratamiento renal sustitutivo el 84.21 % (16 pacientes), y el 15.79 % (3 pacientes) eran trasplantados renales cuyas causas de muerte fueron cardiovascular (en 1 de ellos) e infecciosas (2 de ellos).

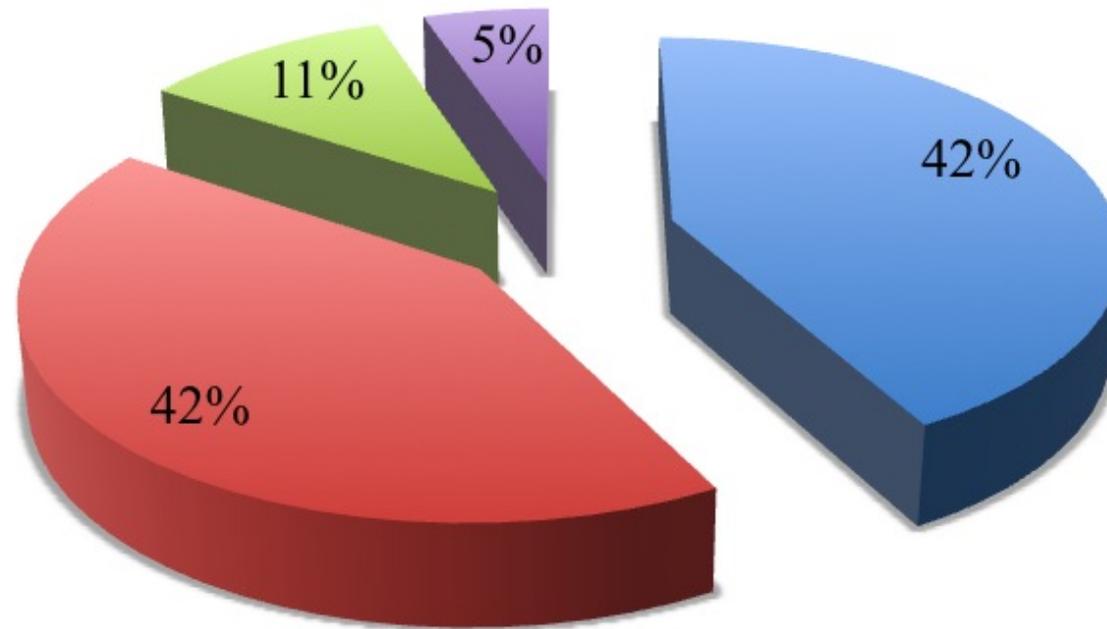
## *Resultados*

Aunque no se realizó ningún estudio protocolizado para buscar las diversas alteraciones descritas, al 100 % de los pacientes estudiados se les había realizado una ecografía abdominal, al 57.58% TC o RMN abdominal, al 60.61% ecocardiograma, al 36.36 % TC o RMN cerebral, al 33.33 % colonoscopia o tránsito intestinal, y por último al 12.12 % estudio vascular invasivo periférico (arteriografía).

**Tabla 25.** Prevalencia y significación estadística por sexo de los pacientes fallecidos, edad media en el momento del éxitus, supervivencia desde el diagnóstico, ingresos hospitalarios y estancia media.

	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>p</b>
<b>Éxitus (%)</b>	29.17	10.42	0.0183
<b>Edad media (años)</b>	66.5 ± 6.58	69 ± 6.93	NS
<b>Supervivencia desde el diagnóstico (años)</b>	12.92 ± 7.22	19.5 ± 9.04	NS
<b>Ingresos hospitalarios /año</b>	0.91 ± 0.58	0.98 ± 0.73	NS
<b>Estancia media (días)</b>	11.96 ± 5.74	10.37 ± 3.53	NS

### Etiología del éxitus



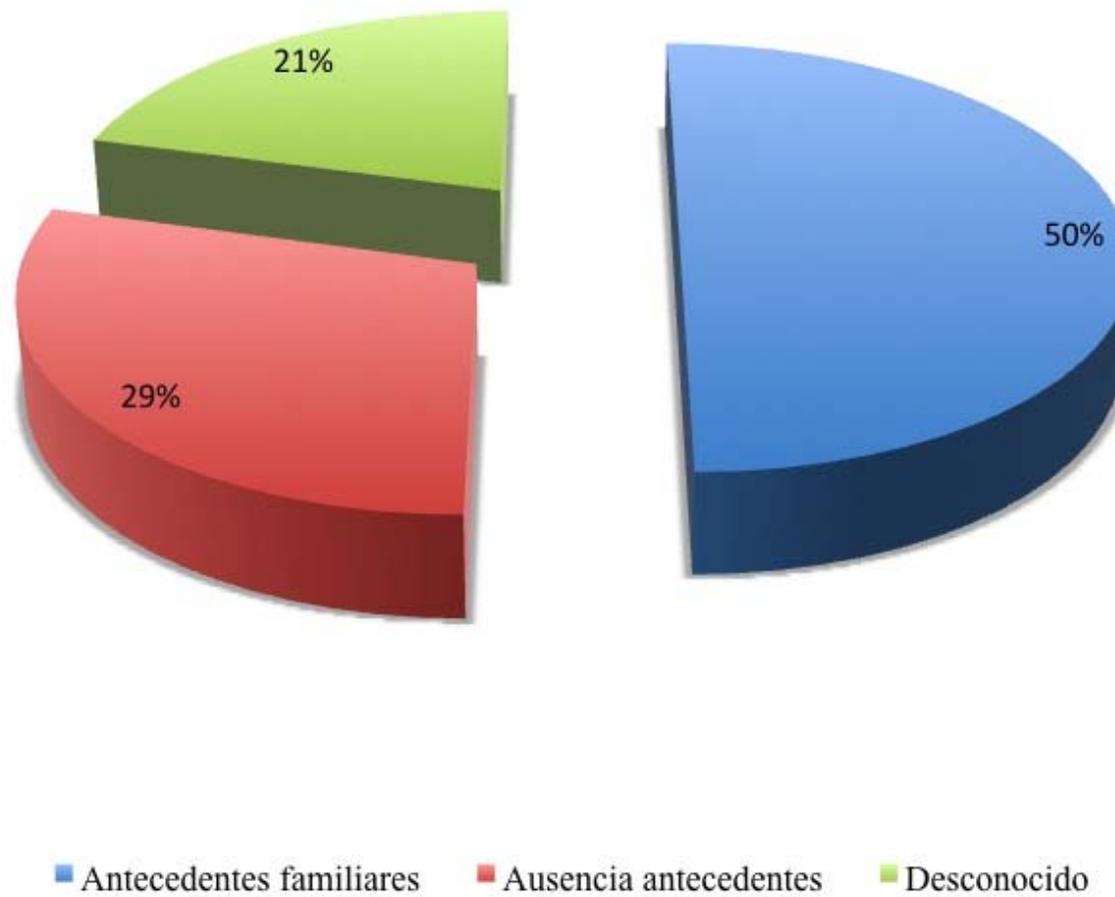
■ Cardiovascular ■ Sepsis ■ Neoplasias ■ Uremia

**Figura 24.** Causas de muerte en la población estudiada con PQRAD.

## **ANÁLISIS GENÉTICO**

---

Se realizó el estudio genético en busca de mutaciones en PKD2, en 18 pacientes, 9 mujeres y 9 hombres. Cada uno de ellos pertenecía a una de las familias en las que había certeza del carácter hereditario de la PQRAD (Figura 25). En los pacientes en los que se demostró mutación en PKD2 se extrajeron muestras de los familiares vivos. Los árboles genealógicos de los pacientes con antecedentes familiares de PQRAD se presentan a continuación (Figuras 26-43).



**Figura 25.** Porcentaje de la población con PQRAD con/sin antecedentes la enfermedad.

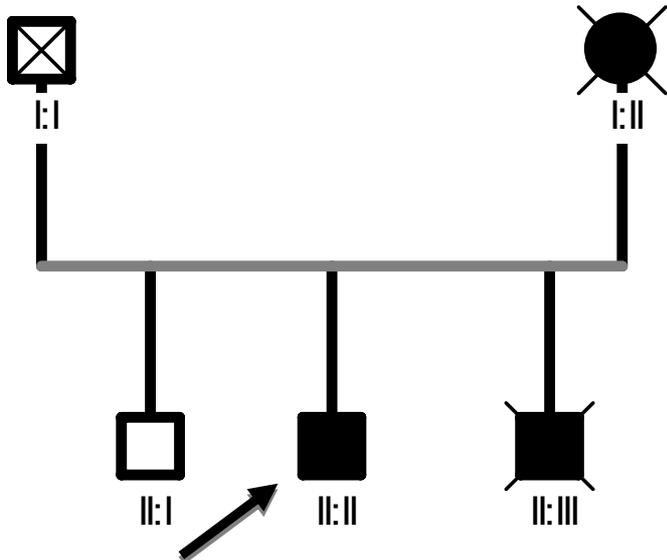


Figura 26. Árbol genealógico de la familia 1.

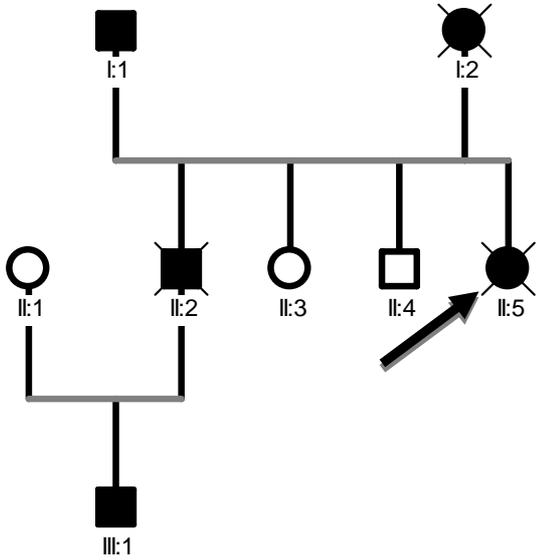


Figura 27. Árbol genealógico de la familia 2.

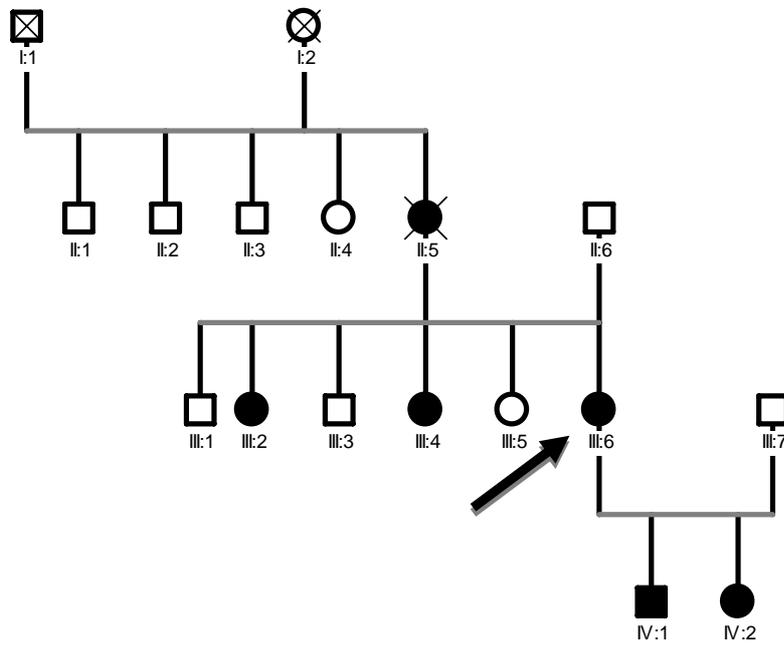


Figura 28. Árbol genealógico de la familia 3.

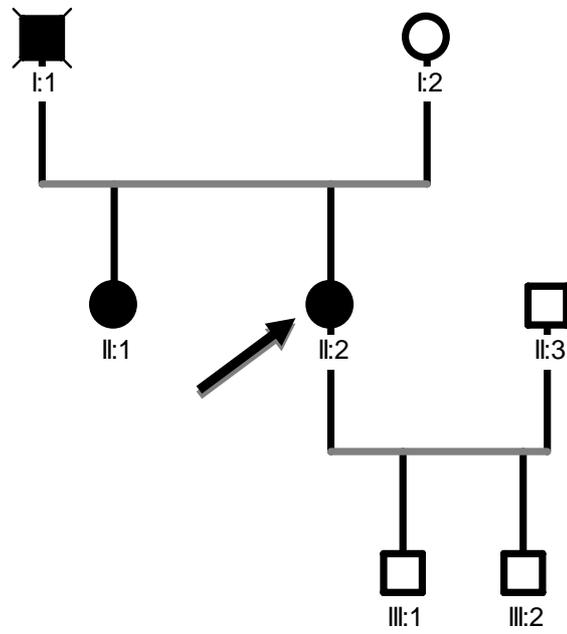


Figura 29. Árbol genealógico de la familia 4.

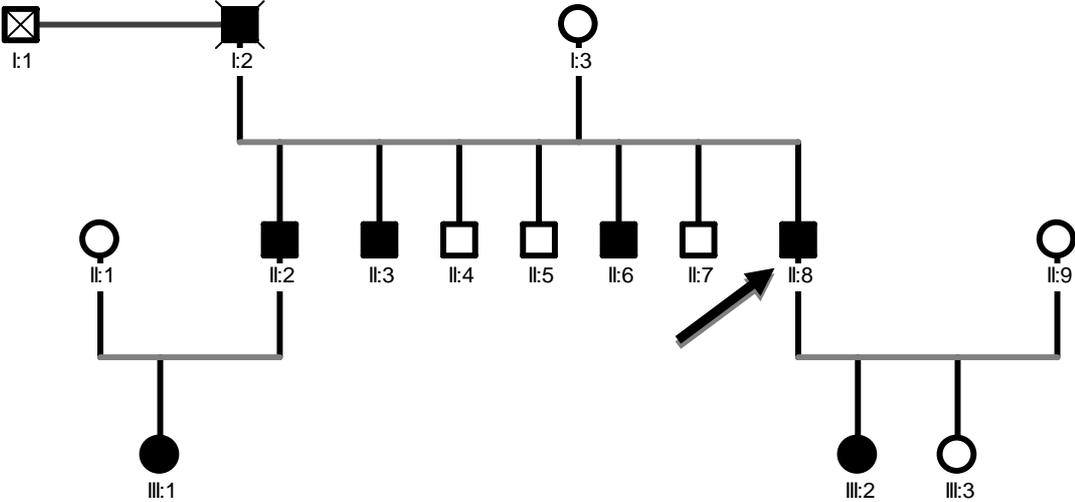


Figura 30. Árbol genealógico de la familia 5.

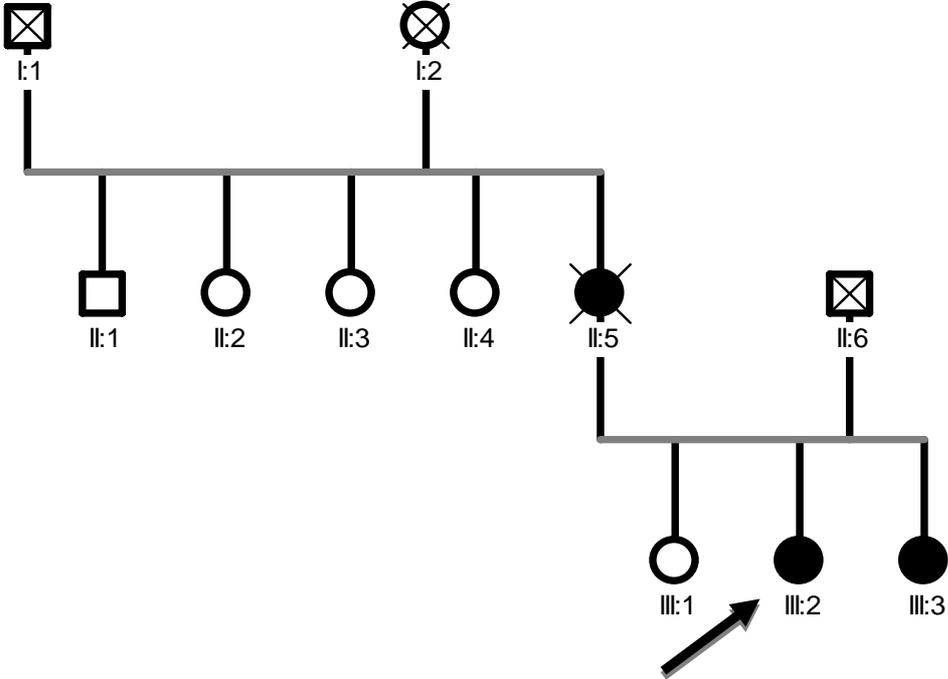


Figura 31. Árbol genealógico de la familia 6.

Resultados

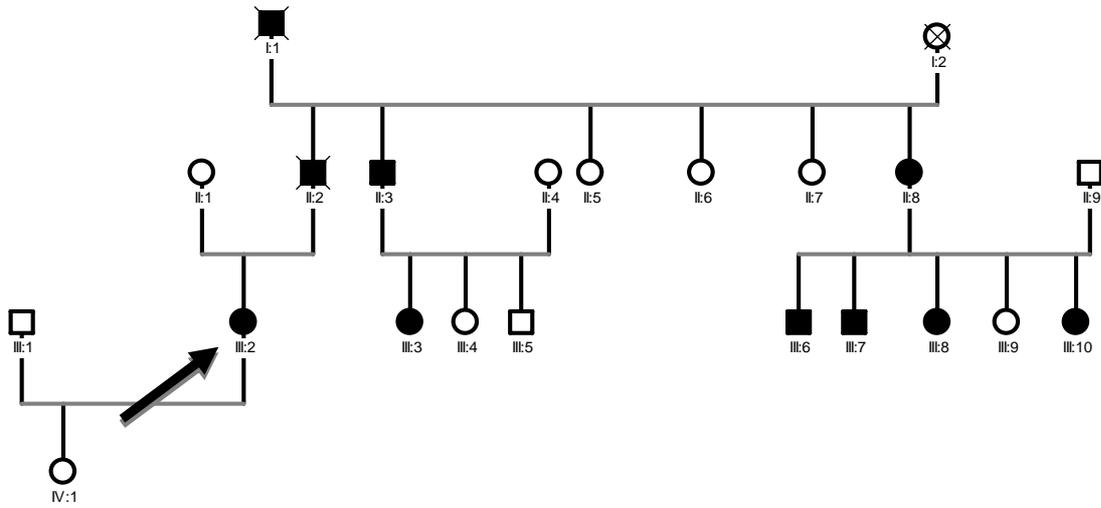


Figura 32. Árbol genealógico de la familia 7.

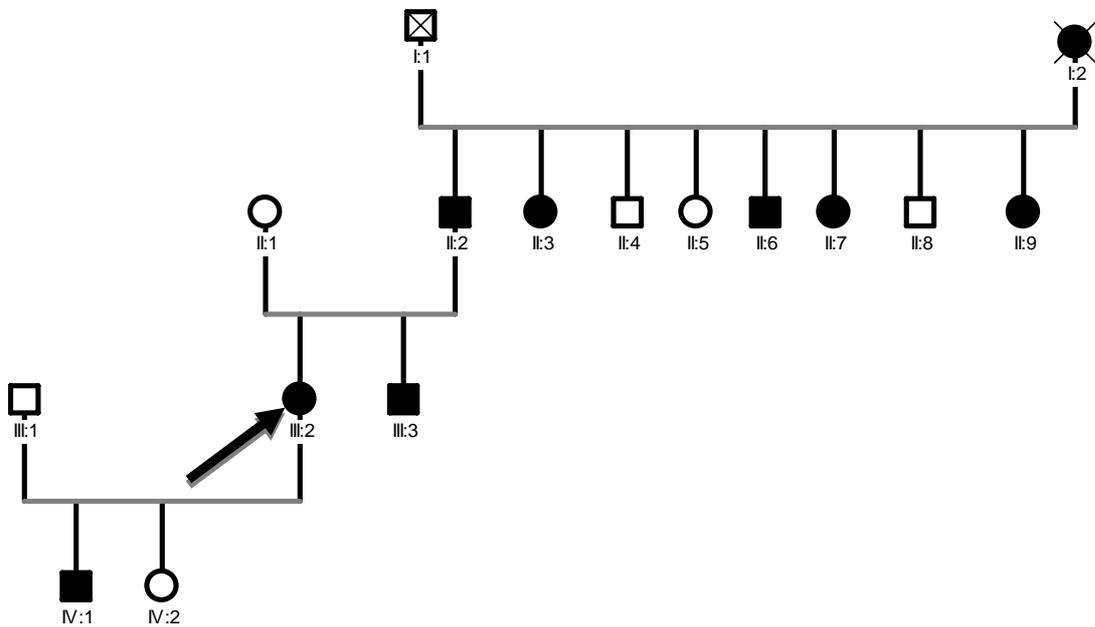


Figura 33. Árbol genealógico de la familia 8.

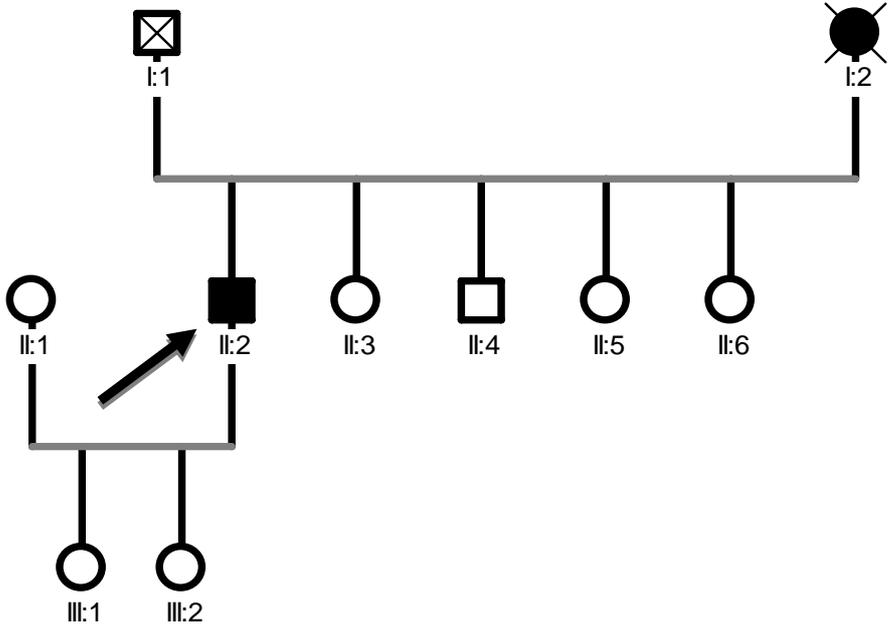


Figura 34. Árbol genealógico de la familia 9.

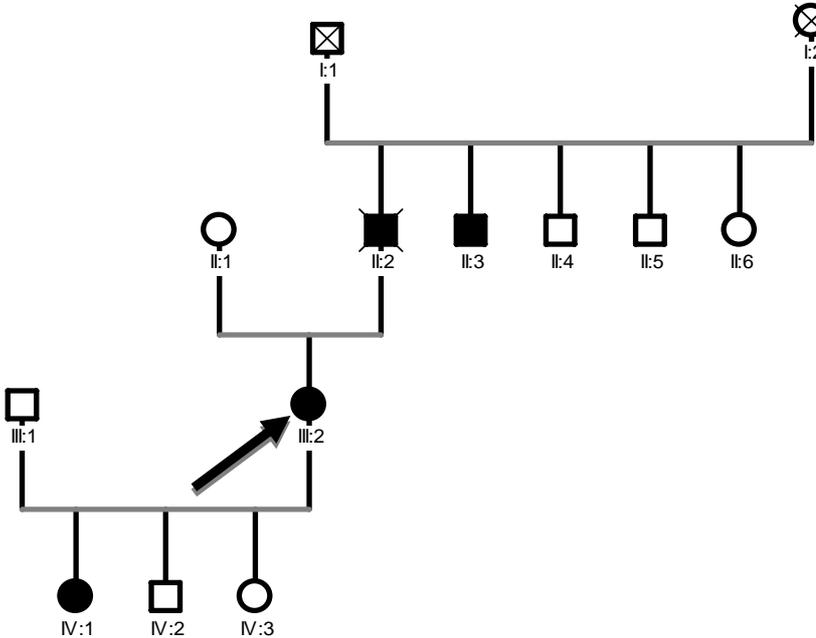


Figura 35. Árbol genealógico de la familia 10.

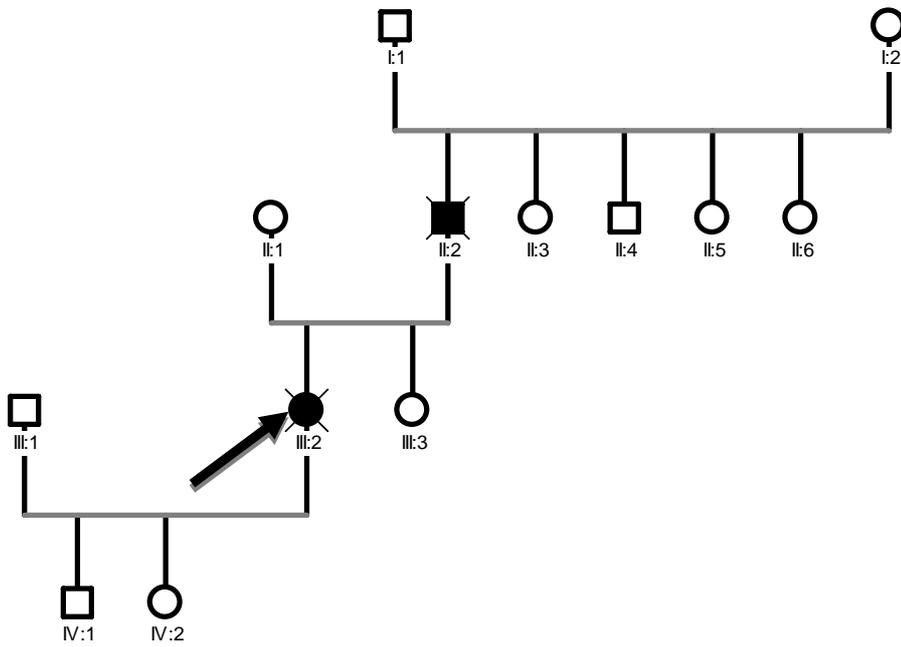


Figura 36. Árbol genealógico de la familia 11.

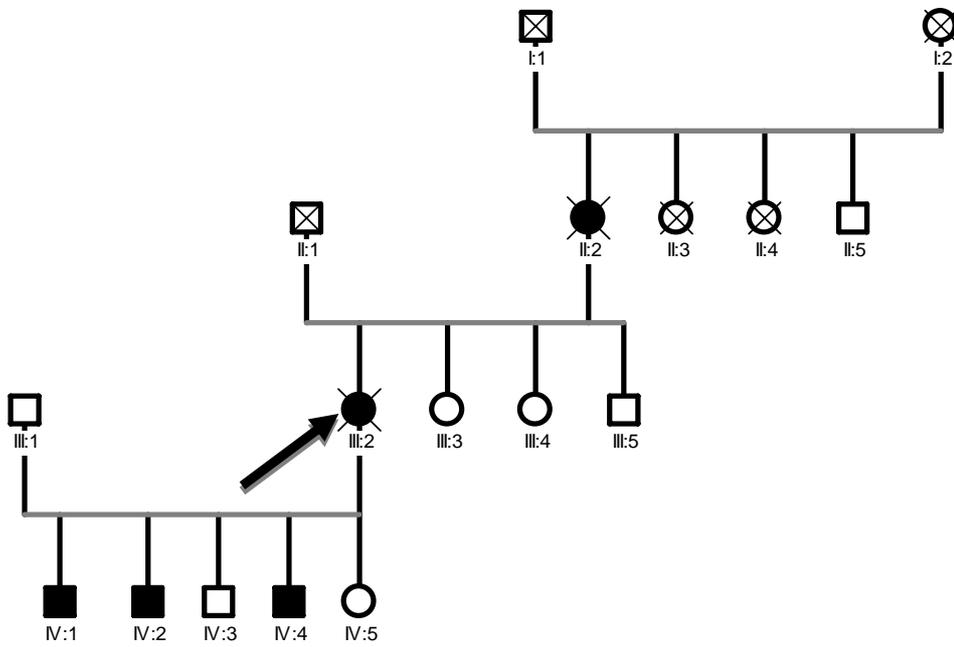


Figura 37. Árbol genealógico de la familia 12.

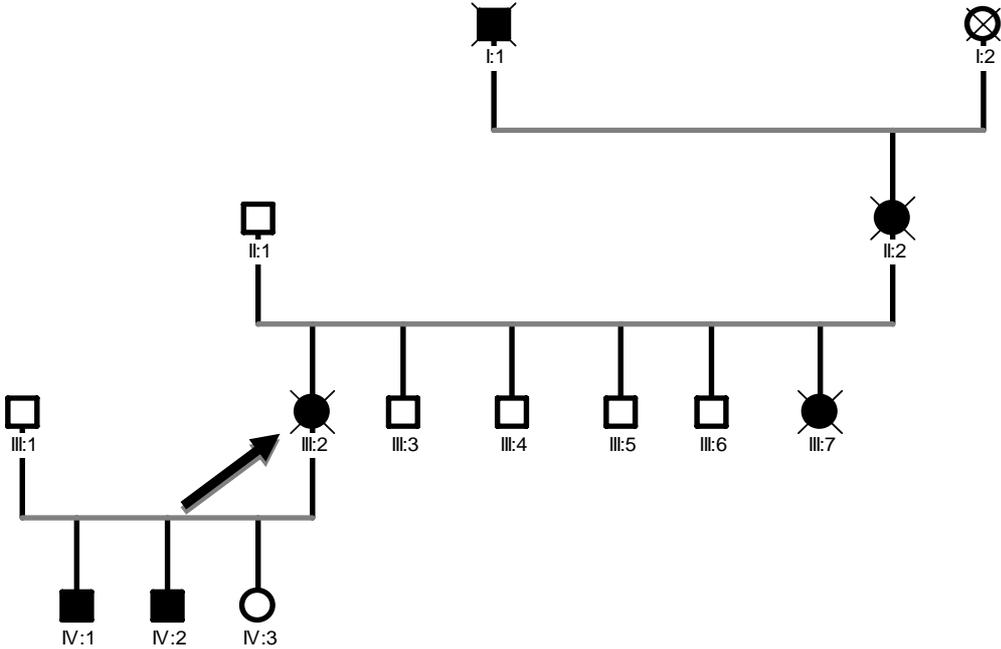


Figura 38. Árbol genealógico de la familia 13.

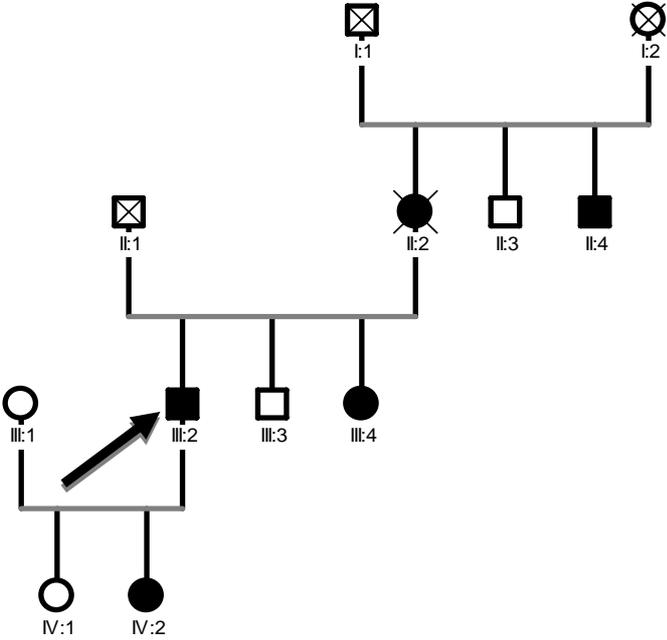


Figura 39. Árbol genealógico de la familia 14.

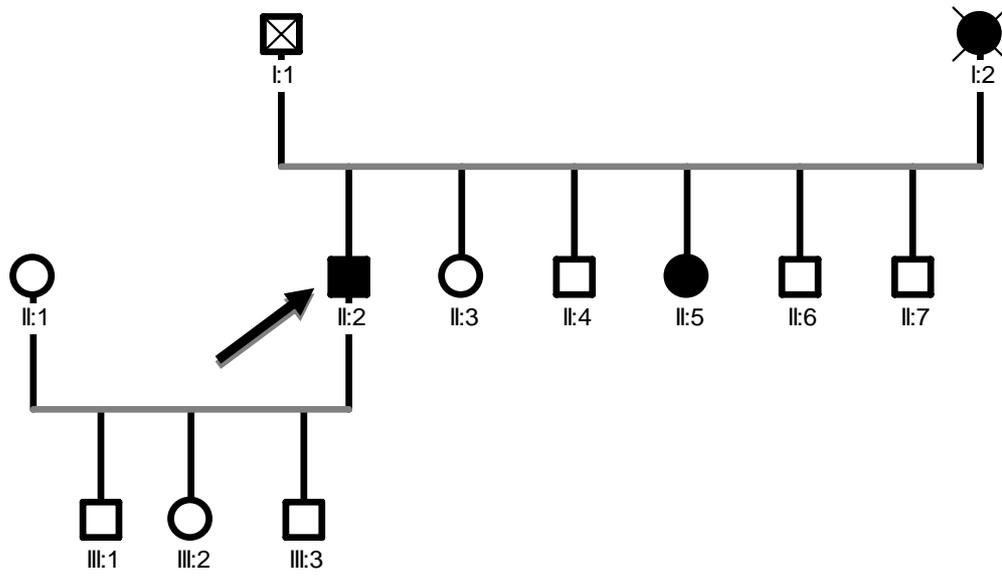


Figura 40. Árbol genealógico de la familia 15.

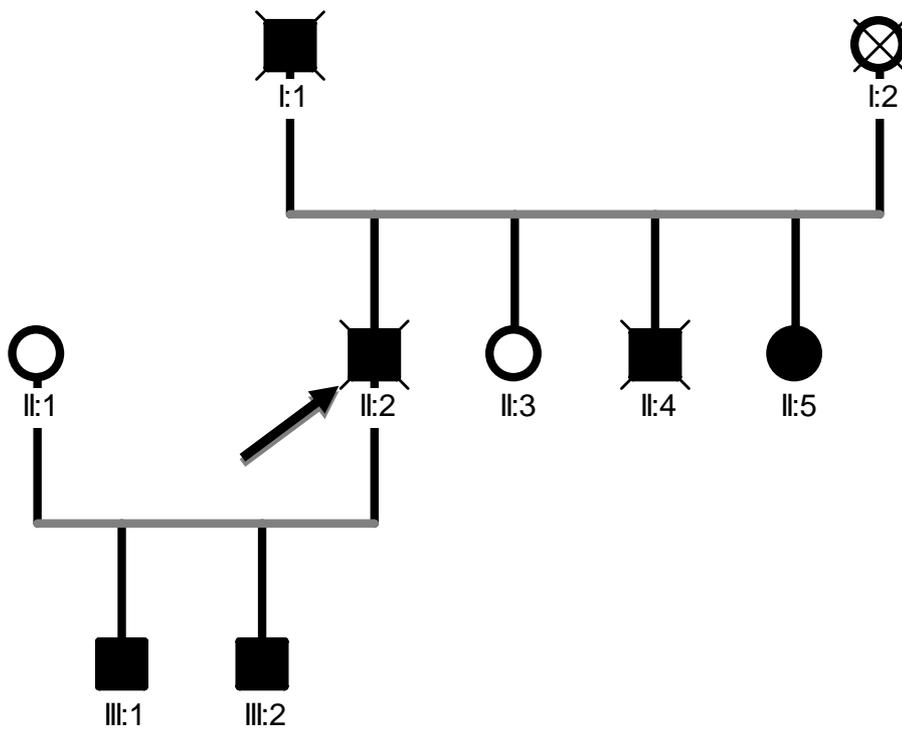


Figura 41. Árbol genealógico de la familia 16.

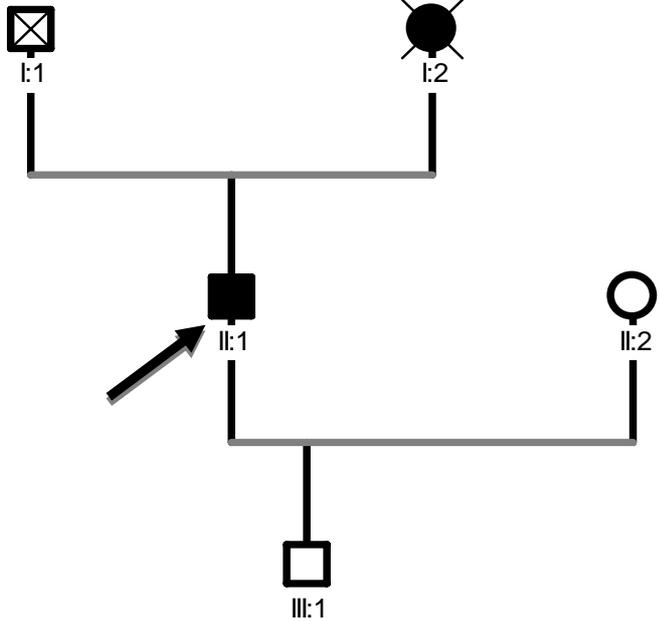


Figura 42. Árbol genealógico de la familia 17.

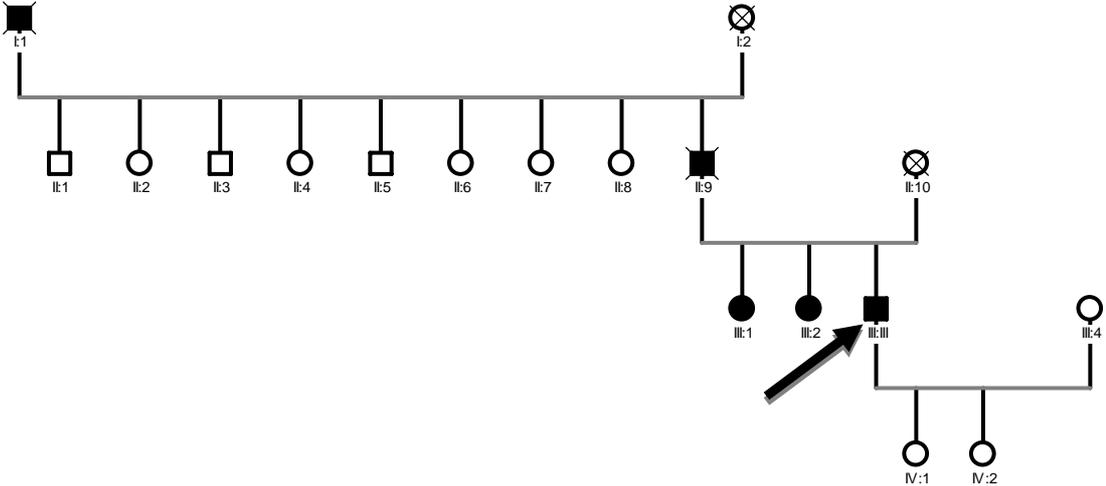


Figura 43. Árbol genealógico familia 18.

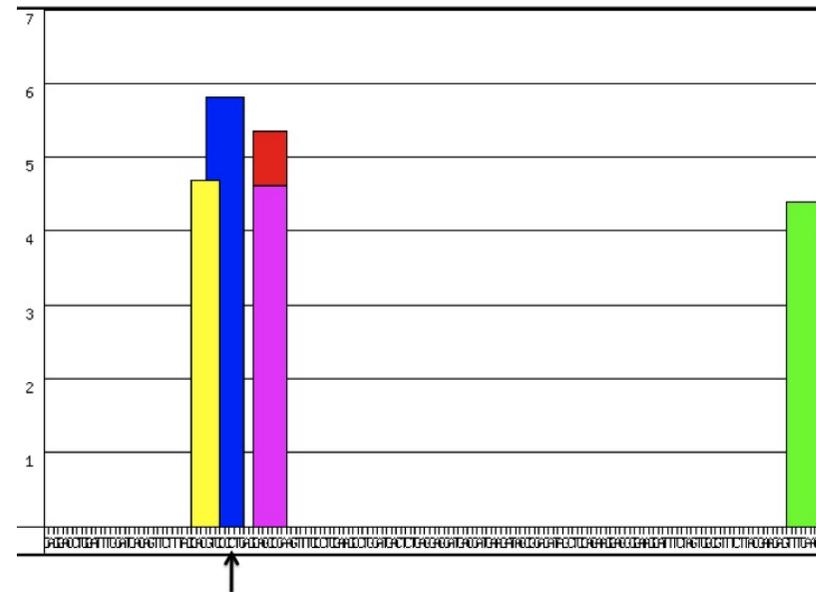
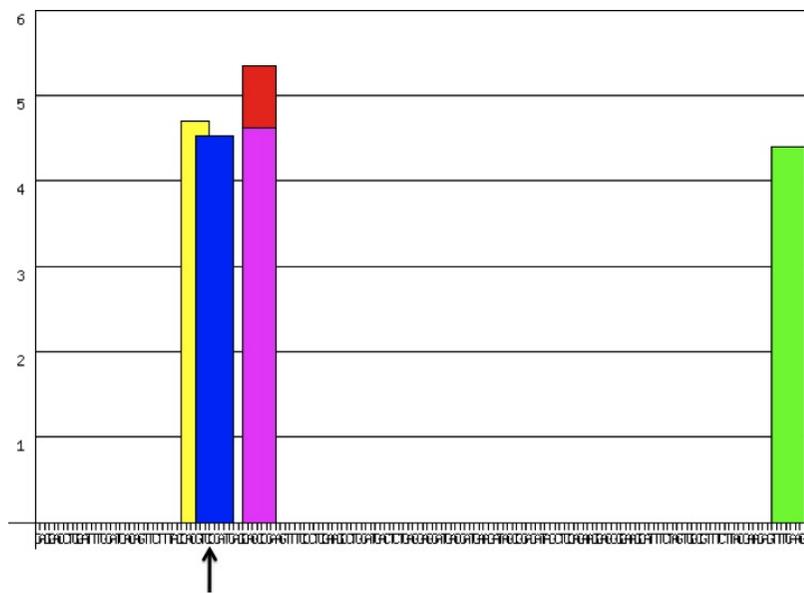
## *Resultados*

El único hallazgo fue encontrado en un varón de la familia 18 (Figura 43), donde se encontró una sustitución del nucleótido adenosina por citosina en posición 2398 (c.2398 A > C) que implicaba el cambio del aminoácido Met por Leu en la posición 800 (p.800 Met > Leu).

El estudio de la poliquistina 2 mutada por métodos bioinformáticas no detectó cambios estructurales en la proteína.

La mutación no residía en una región exónica que regulara el procesamiento del RNA (Figura 44).

Realizado el árbol genealógico y extraídas muestras de sangre de los familiares vivos se confirmó el mismo hallazgo en sus hermanas, las cuales tenían afectación clínica pero no en sus hijas, que eran sanas.



**Figura 44. Análisis mediante métodos bioinformáticos de la mutación dentro del exón.** Se pone de manifiesto que se encuentra en una zona exónica que no regula el procesamiento del RNA.

## **ANÁLISIS CLÍNICO DE PACIENTES CON MUTACIÓN EN PKD2**

---

Realizado el árbol genealógico de los pacientes portadores de la mutación en el gen PKD2, se confirmó el carácter hereditario de la enfermedad. La transmisión había sido por vía paterna y también había constancia de la enfermedad en el abuelo paterno (Figura 43), ambos fallecidos.

De los tres pacientes afectos vivos, dos eran mujeres y uno varón. La edad media del diagnóstico fue  $33 \pm 3.79$  años. La insuficiencia renal, presente en el 100 % de los portadores de la mutación, fue síntoma de presentación de la enfermedad en dos de ellos; otros síntomas presentes en el momento del diagnóstico fueron el dolor abdominal (en 2 de ellos), hematuria macroscópica (1 paciente) y las infecciones del tracto urinario (2 pacientes). Con el transcurso de la enfermedad desarrollaron litiasis renal (1 de ellos), hiperuricemia (2 pacientes), hematuria presente en el 100 % con una edad media de aparición de  $51.5 \pm 0.71$  años, HTA en el 100%, e IRCT en el 100 % con una edad media de aparición de  $35.25 \pm 24.35$  años y un tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la IRC de  $4.8 \pm 6.91$  años. Como única manifestación extrarrenal, dos de los tres pacientes afectos presentaron quistes hepáticos en el momento del diagnóstico detectados mediante ecografía (Tabla 26).

Realizado el estudio clínico y genético de los descendientes se descartó la existencia de PQRAD en ellos.

**Tabla 26.** Características clínicas de los miembros vivos de la familia con PQRAD y mutación en PKD2.

Paciente	1	2	3
Sexo	Mujer	Mujer	Hombre
Edad (años)	35	29	36
Dolor abdominal	+	-	+
Dolor abdominal en el momento del diagnóstico	+	-	+
Edad (años) a la que presentó dolor	35		36
Litiasis renal	-	+	-
Litiasis renal en el momento del diagnóstico	-	-	-
Edad (años) a la que presentó litiasis renal		38	
Hiperuricemia	+		+
Hiperuricemia en el momento del diagnóstico	-		
Edad (años) a la que presentó hiperuricemia	52		
Hematuria	+	+	+
Hematuria en el momento del diagnóstico	-	+	-
Edad(años) a la que presentó hematuria	52	29	53
Proteinuria	+		
Proteinuria en el momento del diagnóstico	-		
Edad (años) a la que presentó proteinuria	52		
HTA	+	+	+
HTA en el momento del diagnóstico	-		-
Edad (años) a la que presentó HTA	52		51
IRC	+	+	+
IRC en el momento del diagnóstico	-	+	+
Edad (años) a la que presentó IRC	52	29	36
IRCT	+	+	+
IRCT en el momento del diagnóstico	-	-	-
Edad (años) a la que presentó IRCT	52	38	51
Tiempo (años) transcurrido desde IRC hasta IRCT	0	9	15
Infecciones urinarias	+	+	-
Infecciones urinarias en el momento del diagnóstico	+	+	-
Edad (años) a la que presentó infecciones urinarias	35	29	
Infección de quistes	-	+	-
Infección de quistes en el momento del diagnóstico	-	-	-
Edad (años) a la que presentó infección de quistes		38	
Quistes hepáticos	+	-	+
N° Ingresos	2	9	3
Estancia media (días)	10.5	10.56	4.3



## *V. DISCUSIÓN*



## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

---

Desde el estudio realizado por Dalgard en 1957 en un gran número de pacientes fallecidos por uremia en los que, al realizarse la autopsia, se constató que presentaban quistes renales bilaterales<sup>26</sup>, mucho se ha avanzado en el conocimiento de la PQRAD.

La PQRAD se diagnostica, en la mayoría de los pacientes, por las manifestaciones clínicas características, que suelen aparecer en la tercera o cuarta década de la vida. En nuestro estudio la edad media de aparición de las primeras manifestaciones clínicas de la PQRAD fue menor en las mujeres que en los varones ( $41.17 \pm 13.41$  años para las mujeres vs.  $49.91 \pm 12.52$  años para los hombres,  $p < 0.05$ ). En los estudios publicados hasta el momento no se ha analizado la existencia de diferencias por razón del sexo en la edad del diagnóstico de la enfermedad o en la prevaencia de la mayoría de las manifestaciones renales y extrarrenales<sup>11, 42, 54, 69, 70, 90, 142</sup>.

En esta serie, la manifestación inicial más frecuente en el momento del diagnóstico de la enfermedad fue la HTA, presente en el 68.42 % de los pacientes, con predominio en el sexo masculino (47.37 % para los varones vs. 21.05 % para las mujeres,  $p < 0.05$ ) y con una edad media de aparición ( $45.77 \pm 10.48$  años) más tardía a lo descrito en la literatura con una media de 30 años<sup>36, 42, 75</sup>; no obstante, en nuestro estudio, precedió en varios años a los cambios medibles de la función renal<sup>11, 16, 36</sup>. La HTA es, según las diferentes publicaciones, uno de los signos guía para el diagnóstico de la PQRAD<sup>54</sup>, dato confirmado en este estudio. El hecho de que el diagnóstico de la HTA en nuestra población fuera más

## Discusión

tardío de lo publicado<sup>36, 41, 75</sup> podría explicarse por la saturación actual de las consultas de medicina general y la no realización de estudios protocolizados que aclaren la etiología de la HTA cuando ésta es leve o de fácil control; de este modo, se enmascararían casos de PQRAD en los que un tratamiento precoz y enérgico de las complicaciones retrasaría la aparición de IRC y la progresión a IRCT<sup>22, 73</sup>. Congruente con esta hipótesis es la alta prevalencia en nuestro estudio de IRC e IRCT secundaria a PQRAD como forma de presentación de la enfermedad. Durante la evolución de la PQRAD, la HTA estuvo presente en el 87.23 % de nuestros pacientes, sin observar diferencias entre sexos. El tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de HTA fue menor en los hombres ( $0.79 \pm 3.44$  años para los varones vs.  $5.58 \pm 8.44$  años para las mujeres,  $p < 0.05$ ). Se demostró su papel, ya descrito, en la progresión de la insuficiencia renal<sup>22, 36, 73</sup>, que no pudimos confirmar en menores de 35 años, dada la baja prevalencia de pacientes jóvenes en nuestro estudio. Tanto en la población general como en los enfermos con PQRAD se ha visto que la prevalencia de HTA es mayor en los varones de forma significativa hasta los 45 años<sup>75</sup>, momento a partir del cual aunque la prevalencia en los varones sigue siendo mayor, las diferencias dejan de ser significativas. El menor tiempo de evolución desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de HTA en los hombres puede deberse a la existencia de factores de riesgo cardiovascular que favorecen el desarrollo de HTA. Estos factores de riesgo son el hábito tabáquico, la dislipemia o la obesidad central, que predominan en los varones con edades comprendidas entre 20-55 años. A partir de ese momento, mediado por la influencia hormonal, la dislipemia u obesidad central aumentan significativamente en las mujeres y, consecuentemente, la HTA<sup>75</sup>.

En esta serie, la proteinuria fue una de las manifestaciones renales más frecuentes de la PQRAD en el momento del diagnóstico, tras la HTA, la insuficiencia renal y la hematuria. Fue el signo de presentación de la enfermedad en el 36 % de los varones, de forma estadísticamente significativa, respecto a las mujeres y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de la misma fue menor en los varones ( $2.5 \pm 4.89$  años para los varones vs.  $15.56 \pm 8.97$  años para las mujeres,  $p < 0.01$ ). La HTA y la proteinuria presente en el momento del diagnóstico se han relacionado con peor pronóstico renal e incremento del riesgo cardiovascular en la PQRAD<sup>22, 144</sup>. Dado que la HTA se correlaciona según las diferentes publicaciones con la aparición de proteinuria<sup>127</sup>, la mayor prevalencia de HTA en el momento del diagnóstico en los varones del estudio explicaría también la mayor prevalencia de la proteinuria. Además, la HTA, la dislipemia, la obesidad troncular ó el hábito tabáquico aumentan el riesgo de proteinuria y predominan en varones en la edad media de la vida. Otro dato que explicaría el predominio de la proteinuria en los varones sería que en ellos la ingesta proteica suele estar aumentada, lo que a largo plazo puede desencadenar daño glomerular<sup>76</sup>. Durante la evolución de la enfermedad la proteinuria pasó a ser la segunda manifestación renal más frecuente (92.31 %), sin diferencias entre sexos, lo que se explicaría por el alto porcentaje de pacientes con daño renal establecido. La cuantificación de la proteinuria fue siempre inferior a 300 mg/dL, concordante con lo ya descrito<sup>25 127</sup> y en ningún caso existieron proteinurias en rango nefrótico. En los pacientes con PQRAD estudiados con proteinuria se demostró que tenían mas probabilidad de presentar IRCT ( $p < 0.05$ ), en relación con la hiperfiltración glomerular secundaria<sup>19</sup>.

## Discusión

La hematuria estuvo presente, como síntoma de presentación de la enfermedad, en el 47.06 % de los casos y, en la evolución de la enfermedad, en el 88.89 % de nuestros pacientes con PQRAD. Esta prevalencia fue superior a la referida en la literatura, que la cifra en el 35-50 %<sup>11, 42</sup>. La hematuria puede deberse a cálculos renales, a infección de quistes o a tumores malignos. La elevada prevalencia en nuestra serie de litiasis renal e infecciones de quistes justificaría una prevalencia de la hematuria superior a la descrita. Se puso de manifiesto la asociación determinante de la hematuria macroscópica con la progresión de la insuficiencia renal<sup>22, 38, 73</sup>, pero no demostramos dicho papel en los pacientes menores de 30 años probablemente debido a la baja prevalencia de pacientes jóvenes con PQRAD. Este efecto deletéreo de la hematuria sobre la función renal puede explicarse tanto por los episodios obstructivos secundarios a la formación de coágulos como a las situaciones de hipovolemia que provoca.

La prevalencia de nefrolitiasis en los pacientes estudiados fue del 19.15 % en el momento del diagnóstico, con predominio en los varones (14.89 % para los hombres vs. 4.26 % para las mujeres,  $p < 0.05$ ) en los que recurrió de forma estadísticamente significativa, y del 38.29 % en la evolución, superior al 20 % descrito por otros autores<sup>54, 142</sup>. La hiperuricemia, presente en el 73.81 % de nuestros pacientes, tuvo una prevalencia superior en los varones en el momento del diagnóstico (29.73 % varones vs. 2.7 % mujeres,  $p < 0.01$ ), en los que el tiempo de evolución transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de hiperuricemia fue menor ( $3.19 \pm 5.54$  años para los hombres vs.  $12.44 \pm 8.69$  años para las mujeres,  $p < 0.01$ ). La prevalencia elevada de

hiperuricemia, especialmente en los varones de nuestro estudio, justifica el mayor porcentaje de pacientes con litiasis renal, que ésta predomine en los varones y el hecho referido en las diferentes publicaciones de que la mayoría de los cálculos renales en los pacientes con PQRAD están compuestos de ácido úrico<sup>69, 149</sup>. En nuestro estudio, la litiasis renal contribuyó a la progresión de la insuficiencia renal, lo que podríamos explicar por los episodios obstructivos y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

La prevalencia de infecciones del tracto urinario en nuestro estudio fue similar a la descrita<sup>38</sup>. Al igual que en la población general, motivado porque la uretra femenina es más corta, la prevalencia se elevó en mujeres, pero no de forma estadísticamente significativa<sup>41, 142</sup>. *Escherichia Coli* fue el agente etiológico más frecuentemente aislado. Las infecciones más frecuentes fueron infecciones de quistes o pielonefritis agudas, con un papel determinante en la progresión de la insuficiencia renal, en probable relación con el deterioro de la función renal secundario a los episodios de inestabilidad hemodinámica derivados de infecciones graves.

La prevalencia en nuestro estudio del dolor abdominal y en flanco fue similar a la ya publicada<sup>112, 144</sup>. El dolor abdominal y en flanco es expresión de complicaciones renales (hemorragias intraquísticas, infecciones, litiasis obstructivas, ...) <sup>4, 23</sup>, y del crecimiento de los quistes y compresión de la vasculatura renal<sup>53</sup> con efectos deletéreos sobre la función renal<sup>42, 73</sup>, lo que confirmamos en nuestro estudio.

La IRC fue la segunda manifestación clínica más frecuente en el momento del diagnóstico y la de mayor prevalencia (100%) en la evolución de la enfermedad en nuestro estudio, mientras que en otras series estiman que sólo aproximadamente la mitad de los pacientes con mutación desarrollarán la enfermedad antes de la sexta década de la vida <sup>16, 42</sup>. También las necesidades de tratamiento renal sustitutivo en nuestro trabajo (el 91.49 % de pacientes con PQRAD) fueron superiores a las descritas <sup>144</sup>. La edad media de aparición de la IRC ( $50.02 \pm 11.21$  años) e IRCT ( $54.74 \pm 10.07$  años) fue similar a la descrita en la literatura para pacientes con mutación en el gen PKD1 y necesidad de tratamiento renal sustitutivo (54.3 años) <sup>12, 69</sup>, lo que nos induce a pensar en una mayor prevalencia de pacientes en nuestra población con mutación en el gen PKD1 si nos limitamos a realizar un análisis clínico. La edad de aparición de la IRCT fue menor cuando la enfermedad era transmitida por el padre que por la madre ( $47.083 \pm 16.27$  vs.  $55.1 \pm 10.09$ ,  $p < 0.05$ ) y el tiempo de evolución a IRC e IRCT desde el momento del diagnóstico de la enfermedad fue menor en los varones que en las mujeres ( $1.35 \pm 3.65$  en los hombres vs.  $6.88 \pm 8.75$  en las mujeres,  $p < 0.05$  para la IRC;  $6.74 \pm 5.99$  en los hombres vs.  $11.69 \pm 8.11$  en las mujeres,  $p < 0.05$  para la IRCT), dato ya reflejado en diferentes estudios <sup>12, 139, 141</sup>. Bear y colaboradores publicaron en 1992 que el comienzo de la IRCT era más precoz cuando la enfermedad era transmitida por la madre <sup>5</sup>; sin embargo, otros autores rechazan dicha afirmación. En este estudio, los varones tenían más probabilidad de progresar rápidamente a insuficiencia renal, lo que parece estar relacionado con un efecto directo de las hormonas sexuales <sup>139</sup>. También fue un dato de mal pronóstico en la evolución precoz tanto a IRC como a IRCT que la enfermedad fuera heredada del padre. No se confirmó la mayor paridad como factor de riesgo en la progresión hacia la IRC e

IRCT, debido a la escasa natalidad en la población estudiada (1.66 hijos/individuo con PQRAD).

En lo que se refiere a las manifestaciones extrarrenales (quistes hepáticos, pancreáticos, aracnoideos, ováricos y divertículos), éstas predominaron en las mujeres, aunque sólo se encontró significación estadística para los quistes hepáticos (33.33% en las mujeres vs. 26.67 % en los hombres,  $p < 0.05$ ) cuya mayor prevalencia en mujeres se ha relacionado con el número de embarazos, la toma de anticonceptivos, o la terapia hormonal sustitutiva <sup>54</sup>. Aunque existen resultados contradictorios, confirmamos que las personas con quistes hepáticos presentan peor función renal que las que no lo tienen <sup>12, 21, 22, 41, 141</sup>. Una explicación clínica sería que los quistes hepáticos pueden infectarse <sup>135</sup>, desencadenando inestabilidad hemodinámica secundaria con el consecuente deterioro de la función renal.

Debemos destacar la ausencia de aneurismas intracraneales y de anomalías valvulares en nuestro estudio, probablemente porque no se realizó ningún estudio protocolizado para buscar éstas u otras manifestaciones extrarrenales.

En este estudio se observó una prevalencia similar de muertes de origen cardiovascular (42.1 %) e infeccioso (42.1 %). Antes de 1975, la causa más frecuente de muerte en pacientes con PQRAD era la infección (30 %), uremia (28 %) y la enfermedad cardiovascular (21 %) <sup>38</sup>. Con el desarrollo de la diálisis, la principal causa de mortalidad pasó a ser la cardiovascular (34 %) seguido de las infecciones (20.4 %) <sup>23, 40 42, 56, 98, 122</sup>. La principal causa de muerte de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo y de los trasplantados renales es la cardiovascular; sin embargo, en nuestro estudio destaca la alta prevalencia de muertes de origen infeccioso, lo que se podríamos atribuir a la situación de

inmunodeficiencia derivada de una población con una muy alta prevalencia de IRCT secundaria a PQRAD. La tasa de éxitos fue superior en los hombres ( $p < 0.05$ ), pero no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia.

A pesar de que la edad media del diagnóstico de la PQRAD en este estudio fue menor en las mujeres, la evolución en los varones hacia la aparición de litiasis renal, hiperuricemia, proteinuria, HTA, IRC e IRCT fue más corta. Esto, junto con la mayor prevalencia en varones, en el momento del diagnóstico, de factores de riesgo involucrados en la progresión hacia la IRCT determinó una evolución más tórpida de la enfermedad en los hombres, el inicio más precoz del tratamiento renal sustitutivo y, consecuentemente, la mayor mortalidad. En las mujeres, sin embargo, el tiempo de evolución de la enfermedad fue mayor, lo que se tradujo en un mayor número de ingresos hospitalarios. Podríamos pensar que en las mujeres predomina la morbilidad y en los varones la mortalidad, y probablemente no es reflejo de la enfermedad sino, que es una observación común a toda la población. Ambas situaciones provocan un elevado gasto hospitalario tanto en exploraciones diagnósticas como en tratamientos empleados.

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO

---

Mediante el empleo de técnicas diagnósticas de imagen en sujetos con antecedentes familiares de PQRAD es posible diagnosticar de forma precoz la enfermedad, incluso en ausencia de síntomas, generalmente durante la primera ó la segunda década de la vida<sup>43, 90</sup>,

<sup>97, 107, 108</sup>. Sin embargo, en cerca del 40 % de los pacientes no se reconocen antecedentes familiares, lo que sugiere bien una alta tasa de mutación “de novo”, o bien la existencia de genes modificadores que afecten a la expresión de la enfermedad <sup>32</sup>, lo que dificulta el diagnóstico precoz en estos pacientes. Una alternativa diagnóstica cada vez más empleada es el diagnóstico genético.

Como hemos descrito previamente, el 75 % de la región 5' del gen PKD1 presenta otras tres copias casi idénticas en la región 16p. Estas secuencias son pseudogenes, casi idénticos a PKD1. Cuando se aísla el gen PKD1 para su análisis mutacional, es imposible separarlo de sus pseudogenes, por lo que la búsqueda de mutaciones en el 75 % del gen es técnicamente muy complicada y, además, la mayoría de las mutaciones están en la región duplicada <sup>13, 51, 117, 137, 138</sup>. El análisis de mutaciones basado en DHPLC no aporta información definitiva en cerca de un 25 % de las personas que se someten a ella <sup>115, 139</sup>. Una opción diagnóstica en estos pacientes sería, por tanto, el análisis de ligamiento genético, para lo que se requieren varios miembros de la familia afectados <sup>58, 86, 115, 139</sup>. Por todo ello, dada la dificultad para el diagnóstico genético de pacientes con PQRAD y mutación en el gen PKD1 y, a pesar de su mayor prevalencia, decidimos realizar el análisis mutacional del gen PKD2 en los pacientes vivos no emparentados con diagnóstico clínico y radiológico de PQRAD.

Las dos formas de PQRAD tienen una patogenia y clínica similar; aunque en la PQRAD con mutación en PKD2, las manifestaciones clínicas y la progresión a nefropatía terminal acontece más tarde y los pacientes tienen una mayor esperanza de vida <sup>54, 70, 122</sup>, no existiendo rasgos fenotípicos que nos permitan diferenciar en el momento del diagnóstico una de otra. De ahí la importancia de recurrir al estudio genético como

herramienta para el diagnóstico precoz, especialmente en familias con mutación en el gen PKD2, donde el análisis genético tiene más sensibilidad que el estudio ecográfico, sobre todo en las primeras décadas de la vida, y permite diagnosticar la alteración antes de que se desarrollen quistes renales y aparezcan síntomas clínicos<sup>58, 94, 116, 131</sup>. Otras ventajas ligadas al estudio genético sería: confirmar o descartar que los quistes estén en relación con la PQRAD, dar un consejo genético con certeza en edades reproductivas y contemplar la donación de órganos en familiares de los pacientes afectados<sup>164</sup>.

En nuestro estudio, la prevalencia de pacientes con PQRAD y diagnóstico de mutaciones en PKD2 fue inferior a la descrita (5.56 % vs. 10-15 %) <sup>144, 156</sup>, lo que nos induce a pensar en una mayor prevalencia de pacientes con mutación en PKD1, lo que concordaría con la evolución clínica hacia la IRCT precoz de los pacientes estudiados, o en una selección sesgada de los pacientes a los que se le realizó el estudio genético. Dado que la PQRAD con mutación en PKD2 se manifiesta más tarde clínicamente y sólo analizamos los pacientes en los que existía certeza del carácter hereditario de la enfermedad, pudo ocurrir que no analizáramos genéticamente pacientes con PQRAD y progenitores con mutación en el gen PKD2 no diagnosticados de PQRAD por presentar manifestaciones clínicas leves de la enfermedad o por fallecer precozmente sin el diagnóstico de la enfermedad.

Dada la alta prevalencia de IRC e IRCT secundaria a PQRAD en nuestro estudio, el diagnóstico precoz de la PQRAD conllevaría mejor pronóstico en relación con un seguimiento clínico más estricto. En este sentido, el diagnóstico molecular ofrece la posibilidad de una intervención precoz en lo que se refiere al seguimiento y tratamiento de la HTA, de infecciones o litiasis y, como consecuencia, retrasar la aparición de la IRC,

disminuir la incidencia de pacientes con necesidad de tratamiento renal sustitutivo, y la comorbilidad que puede agravar la evolución hacia la insuficiencia renal y secundariamente la mortalidad. Un tema de interés en relación con el diagnóstico precoz es tener un seguimiento de estos pacientes, saber si existe una tendencia en determinadas familias o individuos a manifestarse precozmente, y si los síntomas iniciales tienen un efecto adverso en la evolución de la enfermedad.

## **ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN Y SEGREGACIÓN FAMILIAR**

---

En nuestro estudio, tras el análisis genético, se diagnosticó una familia con mutación en el exón 13 del gen PKD2 donde se observó una sustitución del nucleótido adenosina por citosina en posición 2398 (c.2398 A>C) que implicaba el cambio del aminoácido Met por Leu en la posición 800 (p.800 Met>Leu).

El significado de dicha mutación es indeterminado y, aunque ya ha sido descrita por otros grupos que observan que dicha mutación no se segrega con la enfermedad<sup>45, 109</sup>; nosotros, por el contrario, encontramos que todos los miembros con diagnóstico clínico y de imagen de PQRAD presentaron dicha mutación; por lo tanto, discrepamos con los estudios referidos y confirmamos que en nuestro estudio la mutación si se segregó con la enfermedad.

La poliquistina 1 y la poliquistina 2 interaccionan a través del extremo C terminal<sup>89</sup>, mediado por el dominio coiled-coil de la poliquistina 2 situado, según las diferentes

publicaciones, en el exón 12 y 13 de la poliquistina 2<sup>63</sup> ó en la región de la poliquistina 2 comprendida entre el codón 872 y el extremo carboxiterminal (exón 14 y 15)<sup>64, 102</sup>. Parece ser que los pacientes con mutación en el extremo 3' presentan menos complicaciones renales (HTA, hematuria, litiasis renal, infecciones urinarias, ...), ya que la poliquistina mutada puede conservar la función<sup>85</sup>. Estos datos, referidos en la literatura, nos conducen a pensar que la mutación encontrada en nuestra población tendría escasa significación clínica. El estudio estructural de la proteína por métodos bioinformáticos confirmó la ausencia de significación estructural, probablemente porque dicha mutación afecta a un dominio no importante en la estructura de la proteína. El análisis de la región exónica donde se encontraba la mutación determinó que dicha región no regulaba el procesamiento del RNA.

En nuestros pacientes la mutación tuvo significación clínica y todos los pacientes con mutación en el exón 13 se comportaron clínicamente como pacientes con mutación en el gen PKD1 y evolucionaron rápidamente hacia la insuficiencia renal. Esto nos hace plantearnos que los miembros de la familia afectada puedan presentar, además, una mutación en el gen PKD1 (transheterocigotos), lo que explicaría el curso clínico más grave de la enfermedad, no justificado por una mutación aislada ni en el gen PKD1 ni en el gen PKD2<sup>54, 156</sup>. La ausencia de manifestaciones clínicas y genéticas en la descendencia no excluye totalmente la enfermedad, ya que el diagnóstico por técnicas de imagen en la tercera década de la vida no ofrece resultados concluyentes y sería preciso llevar a cabo en posteriores investigaciones el análisis del gen PKD1 para excluir la enfermedad en los descendientes, sanos en el momento del estudio.

En nuestro trabajo no pudimos confirmar ningún tipo de correlación clínico-genética, resultado no concluyente dado el escaso número de pacientes afectados por la mutación en el gen PKD2, y el patrón evolutivo entre los miembros afectados fue muy diferente. Esta heterogeneidad puede atribuirse a la existencia de genes modificadores que aumenten la gravedad del defecto <sup>32, 99</sup>.

Tomados en conjunto, nuestros resultados revelan una alta prevalencia de pacientes con PQRAD diagnosticados tardíamente, en estadios avanzados de IRC e IRCT, lo que explica la elevada morbi-mortalidad. Es preciso protocolizar el diagnóstico genético precoz como forma de reducir las complicaciones asociadas a la enfermedad.



## *VI. CONCLUSIONES*



1. De acuerdo con nuestros resultados, los varones portadores de PQRAD se diagnostican más tardíamente que las mujeres, reflejando probablemente una aparición más tardía de signos clínicos específicos de la enfermedad. Este diagnóstico más tardío podría explicar la peor evolución clínica de los pacientes varones.
2. En nuestro medio, la HTA es la manifestación clínica más frecuente en el momento del diagnóstico, por lo que debería incluirse esta entidad nosológica en todos los casos con HTA no filiada.
3. La principal causa de mortalidad de los pacientes con PQRAD incluidos en el estudio han sido las complicaciones infecciosas junto con las cardiovasculares. Esta observación refleja que las complicaciones infecciosas deben ser un signo de alerta en todo paciente con PQRAD, incluidos los no trasplantados.
4. Las mutaciones en el gen PKD2 son causa minoritaria de PQRAD en nuestro medio, por lo que consideramos de gran importancia analizar el gen PKD1 para poder hacer diagnóstico genético en estos pacientes.



## *VII. BIBLIOGRAFÍA*



1. Alpern, M.B., Dorfman, R.E., Gross, B.H., Gottlieb, C.A. & Sandler, M.A. (1991): Seminal vesicle cysts: association with adult polycystic kidney disease. Radiology **180**, 79-80.
2. Antignac, C., Arduy, C.H., Beckmann, J.S., Benassy, F., Gros, F., Medhioub, M., Hildebrandt, F., Dufier, J.L., Kleinknecht, C. & Broyer, M. (1993): A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. Nat Genet **3**, 342-5
3. Badenas, C., Torra, R., San Millán, J.L., Lucero, L., Milà, M., Estivill, X. & Darnell, A. (1999): Mutational analysis within the 3' region of the PKD1 gene. Kidney Int **55**, 1225-33.
4. Bajwa, Z.H., Sial, K.A., Malik, A.B. & Steinman T.I. (2004): Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. Kidney Int **66**, 1561.
5. Bear, J.C., Parfrey, P.S., Morgan, J.M., Martin, C.J. & Cramer, B.C. (1992): Autosomal dominant polycystic kidney disease: new information for genetic counselling. Am J Med Genet. **43**, 548-53.
6. Belet, U., Danacı, M., Sarikaya, S., Odabaş, F., Utaş, C., Tokgöz, B., Sezer, T., Turgut, T., Erdoğan, N. & Akpolat T. (2002): Prevalence of epididymal, seminal vesicle, prostate, and testicular cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Urology **60**, 138-41.
7. Belz, M.M., Fick-Brosnahan, G.M., Hughes, R.L., Rubinstein, D., Chapman, A.B., Johnson, A.M., McFann, K.K., Kaehny, W.D. & Gabow, P.A. (2003): Recurrence of intracranial aneurysms in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int **63**, 1824-30.
8. Belz, M.M., Hughes, R.L., Kaehny, W.D., Johnson, A.M., Fick-Brosnahan, G.M., Earnest, M.P. & Gabow, P.A. (2001): Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis **38**, 770.
9. Benzing, T., Gerke, P., Höpker, K., Hildebrandt, F., Kim, E. & Walz, G. (2001): Nephrocystin interacts with Pyk2, p130 (Cas), and tensin and triggers phosphorylation of Pyk2. Proc Natl Acad Sci USA **98**, 9784-9.
10. Bergmann, C., Senderek, J., Windelen, E., Küpper, F., Middeldorf, I., Schneider, F., Dornia, C., Rudnik-Schöneborn, S., Konrad, M., Schmitt, C.P., Seeman, T., Neuhaus, T.J., Vester, U., Kirfel, J., Büttner, R., Zerres, K. (2005): Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Kidney Int **67**, 829-48.
11. Bleyer, A.J., Hart, T.C. & Wilson, P.D. (2004): Polycystic kidney disease. N Engl J Med **350**, 2622.
12. Brown, J.A. (2002): End stage autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med **347**, 1504.

13. Burtey, S., Lossi, A.M., Bayle, J., Berland, Y. & Fontés, M. (2002): Mutation screening of the PKD1 transcript by RT-PCR. J Med Genet **39**, 422-9.
14. Caplan, LR. (1998): Should intracranial aneurysms be treated before they rupture?. N Engl J Med **339**, 1774.
15. Casal, J.A., Hermida, J., Lens, X.M. & Tutor, J.C. (2005). A comparative study of three kidney biomarker tests in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int **68**, 948-54.
16. Chapman, A.B. (2007): Autosomal dominant polycystic kidney disease: time for a change?. J Am Soc Nephrol **18**, 1399-407.
17. Chapman, A.B., Johnson, A., Gabow, P.A., Schrier, R.W. (1990): The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med **323**, 1091-6.
18. Chapman, A.B., Johnson, A.M. & Gabow, P.A. (1994): Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **5**, 1178-85.
19. Chapman, A.B., Johnson, A.M., Gabow, P.A. & Schrier, R.W. (1994): Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **5**, 1349-54.
20. Chapman, A.B., Rubinstein, D., Hughes, R., Stears, J.C., Earnest, M.P., Johnson, A.M., Gabow, P.A. & Kaehny, W.D. (1992): Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med **327**, 916.
21. Chauveau, D., Fakhouri, F. & Grunfeld, J.P. (2000): Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. J Am Soc Nephrol **11**, 1767.
22. Choukroun, G., Itakura, Y., Albouza, G., Christophe, J.L., Man, N.K., Grünfeld, J.P. & Jungers, P. (1995): Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **6**, 1634-42.
23. Christophe, J.L., van Ypersele de Strihou, C. & Pirson, Y. (1996): Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in 50 haemodialysed patients. A case-control study. The U.C.L. Collaborative Group. Nephrol Dial Transplant **11**, 1271-6.
24. Chung, T.K., Chen, K.S., Yen, C.L., Chen, H.Y., Cherng, W.J. & Fang, K.M. (1998): Acute abdomen in a haemodialysed patient with polycystic kidney disease--rupture of a massive liver cyst. Nephrol Dial Transplant **13**, 1840-2.
25. Contreras, G., Mercado, A., Pardo, V. & Vaamonde, C.A. (1995): Nephrotic syndrome in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **6**, 1354-9.

26. Dalgaard, O.Z. (1957): Bilateral polycystic disease of the kidneys; a follow-up of two hundred and eighty-four patients and their families. Acta Med Scand Suppl **328**, 1-255.
27. Danaci, M., Akpolat, T., Bařtemir, M., Sarikaya, S., Akan, H., Selçuk, M.B. & Cengiz, K. (1998): The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant **13**, 2825-8.
28. Daoust, M.C., Reynolds, D.M., Bichet, D.G. & Somlo, S. (1995): Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. Genomics **25**, 733-6.
29. Deltas, C.C. (2001): Mutations of the human polycystic kidney disease 2 (PKD2) gene. Hum Mutat **18**, 13-24.
30. Demetriou, K., Tziakouri, C., Anninou, K., Eleftheriou, A., Koptides, M., Nicolaou, A., Deltas, C.C. & Pierides, A. (2000): Autosomal dominant polycystic kidney disease-type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations. Nephrol Dial Transplant **15**, 205-11.
31. De Rycke, M., Georgiou, I., Sermon, K., Lissens, W., Henderix, P., Joris, H., Platteau, P., Van Steirteghem, A. & Liebaers, I. (2005): PGD for autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. Mol Hum Reprod **11**, 65-71.
32. Devuyt, O., Persu, A. & Vo-Cong, M.T. (2003): Autosomal dominant polycystic kidney disease: modifier genes and endothelial dysfunction. Nephrol Dial Transplant **18**, 2211-5.
33. Doulton, T.W., Saggarr-Malik, A.K., He, F.J., Carney, C., Markandu, N.D., Sagnella, G.A. & MacGregor, G.A. (2006): The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. J Hypertens **24**, 939-45.
34. Drenth, J.P., te Morsche, R.H., Smink, R., Bonifacino, J.S. & Jansen, J.B. (2003): Germline mutations in PRKCSH are associated with autosomal dominant polycystic liver disease. Nat Genet **33**, 345-7.
35. Dunn, M.D., Portis, A.J., Elbahnasy, A.M., Shalhav, A.L., Rothstein, M., McDougall, E.M. & Clayman, R.V. (2000): Laparoscopic nephrectomy in patients with end-stage renal disease and autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis **35**, 720-5.
36. Ecker, T. & Schrier, R.W. (2001): Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. J Am Soc Nephrol **12**, 194-200.
37. Elzinga, L.W., Barry, J.M., Torres, V.E., Zincke, H., Wahner, H.W., Swan, S. & Bennett, W.M. (1992): Cyst decompression surgery for autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **2**, 1219-26.
38. Elzinga, L.W. & Bennett, W.M. (1996): Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection. In: M.L. Watson

- & V.E Torres. (Eds.), Polycystic Kidney Disease (pp. 483-99). Oxford: Oxford Medical Publications.
39. Fick, G.M. & Gabow, P.A. (1994): Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. Kidney Int **46**, 951.
  40. Fick, G.M., Johnson, A.M., Hammond, W.S. & Gabow, P.A. (1995): Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **5**, 2048-56.
  41. Gabow, P.A. (1990): Autosomal dominant polycystic kidney disease. More than a renal disease. Am J Kidney Disease **16**, 403.
  42. Gabow, P. (1996): Definition and natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Watson, M.L. & Torres, V.E (Eds.), Polycystic Kidney Disease (pp. 333-55). Oxford: Oxford University Press.
  43. Gaines, P.A. & Sampson, M.A. (1989): The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination. Br J Radiol **62**, 335-7.
  44. Gallagher, A.R., Hidaka, S., Gretz, N. & Witzgall, R. (2002): Molecular basis of autosomal-dominant polycystic kidney disease. Cell Mol Life Sci **59**, 682-93.
  45. Garcia-Gonzalez, M.A., Jones, J.G., Allen, S.K., Palatucci, C.M., Batish, S.D., Seltzer, W.K., Lan, Z., Allen, E., Qian, F., Lens, X.M., Pei, Y., Germino, G.G. & Watnick, T.J. (2007): Evaluating the clinical utility of a molecular genetic test for polycystic kidney disease. Mol Genet Metab **92**(1-2), 160-7.
  46. Gattone, V.H. 2nd, Wang, X., Harris, P.C., Torres, V.E. (2003): Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. Nat Med **9**, 1323-6.
  47. Gibbs, F.F., Huston III, J., Qian, Q., Kubly, V., Harris, P.C., Brown, Jr R.D., Torres, V.E. (2004): Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int **65**, 1621.
  48. Gieteling, E.W. & Rinkel, G.J. (2003): Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. J Neurol **250**, 418-23.
  49. Gogusev, J., Murakami, I., Doussau, M., Telvi, L., Stojkoski, A., Lesavre, P. & Droz, D. (2003): Molecular cytogenetic aberrations in autosomal dominant polycystic kidney disease tissue. J Am Soc Nephrol **14**, 359-66.
  50. Gonzalez-Perrett, S., Kim, K., Ibarra, C., Damiano, A.E., Zotta, E., Batelli, M., Harris, P.C., Reisin, I.L., Arnaout, M.A. & Cantiello, H.F. (2001): Polycystin-2, the protein mutated in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), is a Ca<sup>2+</sup>-permeable non-selective cation channel. Proc Natl Acad Sci USA **98**, 1182.
  51. Gout, A.M., Martin, N.C., Brown, A.F. & Ravine, D. (2007): PKDB: Polycystic Kidney Disease Mutation Database--a gene variant database for

- autosomal dominant polycystic kidney disease. Hum Mutat **28**, 654-9.
52. Graf, S., Schischma, A., Eberhardt, K.E. & (2002): Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant **17**, 819.
53. Grantham, J.J., Torres, V.E., Chapman, A.B., Guay-Woodford, L.M., Bae, K.T., King, B.F. Jr, Wetzel, L.H., Baumgarten, D.A., Kenney, P.J., Harris, P.C., Klahr, S., Bennett, W.M., Hirschman, G.N., Meyers, C.M., Zhang, X., Zhu, F. & Miller JP; CRISP Investigators (2006): Volume progression in polycystic kidney disease. N Engl J Med **354**, 2122-30.
54. Grantham, J.J. & Winklhofer, F. (2005): Enfermedades quísticas del riñón. En B.M. Brenner & F.C. Rector. (Eds.), El Riñón: tratado de nefrología (7ª Ed, pp. 1744-75). Madrid: Elsevier.
55. Griffin, M.D., Torres, V.E., Grande, J.P. & Kumar, R. (1997): Vascular expression of polycystin. J Am Soc Nephrol **8**, 616-26.
56. Hadimeri, H., Nordén, G., Friman, S. & Nyberg, G. (1997): Autosomal dominant polycystic kidney disease in a kidney transplant population. Nephrol Dial Transplant **12**, 1431-6.
57. Hanaoka, K., Qian, F., Boletta, A., Bhunia, A.K., Piontek, K., Tsiokas, L., Sukhatme, V.P., Guggino, W.B. & Germino, G.G. (2000): Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable currents. Nature **408**, 990-4.
58. Harper, P.S. & Clarke, A. (1990): Should we test children for "adult" genetic diseases? Lancet **335**, 1205-6.
59. Harris, P.C., Bae, K.T., Rossetti, S., Torres, V.E., Grantham, J.J., Chapman, A.B., Guay-Woodford, L.M., King, B.F., Wetzel, L.H., Baumgarten, D.A., Kenney, P.J., Consugar, M., Klahr, S., Bennett, W.M., Meyers, C.M., Zhang, Q.J., Thompson, P.A., Zhu, F. & Miller, J.P. (2006): Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **17**, 3013-9.
60. Harris, P.C., Ward, C.J., Peral, B. & Hughes, J. (1995): Polycystic kidney disease. 1: Identification and analysis of the primary defect. J Am Soc Nephrol **6**, 1125-33.
61. Hateboer, N., Lazarou, L.P., Williams, A.J., Holmans, P. & Ravine, D. (1999): Familial phenotype differences in PKD1. Kidney Int **56**, 34-40.
62. Hateboer, N., v Dijk, M.A., Bogdanova, N., Coto, E., Saggarmalik, A.K., San Millan, J.L., Torra, R., Breuning, M. & Ravine, D. (1999): Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. Lancet **353**, 103-7.
63. Hateboer, N., Veldhuisen, B., Peters, D., Breuning, M.H., San-Millán, J.L., Bogdanova, N., Coto, E., van Dijk, M.A., Afzal, A.R., Jeffery, S.,

- Saggar-Malik, A.K., Torra, R., Dimitrakov, D., Martinez, I., de Castro, S.S., Krawczak, M. & Ravine, D. (2000): Location of mutations within the PKD2 gene influences clinical outcome. Kidney Int **57**, 1444-51.
64. Hayashi, T., Mochizuki, T., Reynolds, D.M., Wu, G., Cai, Y. & Somlo, S. (1997): Characterization of the exon structure of the polycystic kidney disease 2 gene (PKD2). Genomics **44**, 131-6.
65. Heinonen, P.K., Vuento, M., Maunola, M. & Ala-Houhala, I. (2002): Ovarian manifestations in women with autosomal-dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis **40**, 504.
66. Hildebrandt, F. & Zhou, W. (2007): Nephronophthisis-associated ciliopathies. J Am Soc Nephrol **18**, 1855-71.
67. Huan, Y. & van Adelsberg, J. (1999): Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. J Clin Invest **104**, 1459-68.
68. Hughes, J., Ward, C.J., Peral, B., Aspinwall, R., Clark, K., San Millan, J.L., Gamble, V. & Harris, P.C. (1995): The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. Nat Genet **10**, 151-60.
69. Igarashi, P. & Somlo, S. (2007): Polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **18**, 1371-3.
70. Iglesias, C.G., Torres, V.E., Offord, K.P., Holley, K.E., Beard, C.M. & Kurland L.T. (1983): Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. Am J Kidney Dis **2**, 630-9.
71. Inagawa T. (2001): Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980-1989 and 1990-1998. Stroke **32**, 1499-507.
72. Jafar, T.H., Stark, P.C., Schmid, C.H., Strandgaard, S., Kamper, A.L., Maschio, G., Becker, G., Perrone, R.D. & Levey, A.S. ACE Inhibition in Progressive Renal Disease (AIPRD) Study Group (2005): The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. Kidney Int **67**, 265-71.
73. Johnson, A.M. & Gabow, P.A. (1997): Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol **8**, 1560-7.
74. Keith, D.S., Torres, V.E., King, B.F., Zincki, H. & Farrow, G.M. (1994): Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **4**, 1661-9.
75. Kelleher, C.L., McFann, K.K., Johnson, A.M. & Schrier, R.W. (2004): Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with general US population. Am J Hypertens **17**, 1029-34.

76. Klahr, S., Breyer, J.A., Beck, G.J., Dennis, V.W., Hartman, J.A., Roth, D., Steinman, T.I., Wang, S.R. & Yamamoto, M.E. (1995): Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. J Am Soc Nephrol **5**, 2037-47.
77. Klein, I.H., Ligtenberg, G., Oey, P.L., Koomans, H.A. & Blankestijn, P.J. (2001): Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. J Am Soc Nephrol **12**, 2427-33.
78. Koptides, M. & Deltas, C.C. (2000): Autosomal dominant polycystic kidney disease: molecular genetics and molecular pathogenesis. Hum Genet **107**, 115-26.
79. Koulen, P., Cai, Y., Geng, L., Maeda, Y., Nishimura, S., Witzgall, R., Ehrlich, B.E. & Somlo, S. (2002): Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. Nat Cell Biol **4**, 191-7.
80. Lantinga-van Leeuwen, I.S., Dauwerse, J.G., Baelde, H.J., Leonhard, W.N., van de Wal, A., Ward, C.J., Verbeek, S., Deruiter, M.C., Breuning, M.H., de Heer, E. & Peters, D.J. (2004): Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. Hum Mol Genet **13**, 3069-77.
81. Li, A., Davila, S., Furu, L., Qian, Q., Tian, X., Kamath, P.S., King, B.F., Torres, V.E. & Somlo, S. (2003): Mutations in PRKCSH cause isolated autosomal dominant polycystic liver disease. Am J Hum Genet **72**, 691-703.
82. Longa, L., Scolari, F., Brusco, A., Carbonara, C., Polidoro, S., Valzorio, B., Riegler, P., Migone, N. & Maiorca, R. (1997): A large TSC2 and PKD1 gene deletion is associated with renal and extrarenal signs of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant **12**, 1900-7.
83. Lumiaho, A., Ikaheimo, R., Miettinen, R., Niemitukia, L., Laitinen, T., Rantala, A., Lampainen, E., Laakso, M. & Hartikainen, J. (2001): Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. Am J Kidney Dis **38**, 1208.
84. Lu, W., Peissel, B., Babakhanlou, H., Pavlova, A., Geng, L., Fan, X., Larson, C., Brent, G. & Zhou, J. (1997): Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted Pkd1 mutation. Nat Genet **17**, 179-81.
85. Magistrini, R., He, N., Wang, K., Andrew, R., Johnson, A., Gabow, P., Dicks, E., Parfrey, P., Torra, R., San-Millan, J.L., Coto, E., Van Dijk, M., Breuning, M., Peters, D., Bogdanova, N., Ligabue, G., Albertazzi, A., Hateboer, N., Demetriou, K., Pierides, A., Deltas, C., St George-Hyslop, P., Ravine, D. & Pei, Y. (2003): Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **14**, 1164-74.

86. Ma, R., Li, W.P., Rundle, D., Kong, J., Akbarali, H.I. & Tsiokas, L. (2005): PKD2 functions as an epidermal growth factor-activated plasma membrane channel. Mol Cell Biol **25**, 8285-98
87. Mochizuki, T., Wu, G., Hayashi, T., Xenophontos, S.L., Veldhuisen, B., Saris, J.J., Reynolds, D.M., Cai, Y., Gabow, P.A., Pierides, A., Kimberling, W.J., Breuning, M.H., Deltas, C.C., Peters, D.J. & Somlo, S. (1996): PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science **272**, 1339-42.
88. Murcia, N.S., Woychik, R.P. & Avner, E.D. (1998): The molecular biology of polycystic kidney disease. Pediatr Nephrol **12**, 721-6.
89. Nauli, S.M., Alenghat, F.J., Luo, Y., Williams, E., Vassilev, P., Li, X., Elia, A.E., Lu, W., Brown, E.M., Quinn, S.J., Ingber, D.E., & Zhou, J.(2003): Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. Nat Genet **33**, 129-37.
90. Nicolau, C., Torra, R., Badenas, C., Vilana, R., Bianchi, L., Gilabert, R., Darnell, A. & Bru, C. (1999): Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. Radiology **213**, 273-6.
91. Paterson, A.D., Wang, K.R., Lupea, D., St George-Hyslop, P. & Pei, Y. (2002): Recurrent fetal loss associated with bilineal inheritance of type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis **40**, 16-20.
92. Paynter, H.E., Parnham, A., Feest, T.G. & Dudley, CR. (1997): Thoracic aortic dissection complicating autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant **12**, 1711-3.
93. Pazour, G.J., San Agustin, J.T., Follit, J.A., Rosenbaum, J.L. & Witman, G.B. (2002): Polycystin-2 localizes to kidney cilia and the ciliary level is elevated in orpk mice with polycystic kidney disease. Curr Biol **12**, R378-80.
94. Pei, Y. (2006): Diagnostic approach in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol **1**, 1108-14.
95. Pei, Y., He, N., Wang, K., Kasenda, M., Paterson, A.D., Chan, G., Liang, Y., Roscoe, J., Brissenden, J., Hefferton, D., Parfrey, P., Somlo, S. & St George-Hyslop, P. (1998): A spectrum of mutations in the polycystic kidney disease-2 (PKD2) gene from eight Canadian kindreds. J Am Soc Nephrol **9**, 1853-60.
96. Pérez-Oller, L., Torra, R., Badenas, C., Milà, M. & Darnell, A. (1999): Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis **34**, 273-8.
97. Perrone, R. (2006): Imaging Progression in Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med **354**, 2181.

98. Perrone, R.D., Ruthazer, R. & Terrin, N.C. (2001): Survival after end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: contribution of extrarenal complications to mortality. Am J Kid Dis **38**, 777-84.
99. Peters, D.J.M. & Sandkuijl, L.A. (1992): Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Europe. In M.H. Breuning, M. Devoto & G. Romeo. (Eds), Contributions to Nephrology: Polycystic Kidney Disease (pp. 128-39). Basel: Karger.
100. Pirson, Y., Chauveau, D. & Torres, V. (2002): Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **13**, 269-76.
101. Qian, F., Boletta, A., Bhunia, A.K., Xu, H., Liu, L., Ahrabi, A.K., Watnick, T.J., Zhou, F. & Germino, G.G. (2002): Cleavage of polycystin-1 requires the receptor for egg jelly domain and is disrupted by human autosomal-dominant polycystic kidney disease 1-associated mutations. Proc Natl Acad Sci U S A **99**, 16981-6.
102. Qian, F., Germino, F.J., Cai, Y., Zhang, X., Somlo, S. & Germino, G.G. (1997): PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain. Nat Genet **16**, 179-83.
103. Qian, F., Watnick, T.J., Onuchic L.F. & Germino, G.G. (1996): The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. Cell **87**, 979-87.
104. Qian, Q., Du, H., King, B.F., Kumar, S., Dean, P.G., Cosio, F.G. & Torres, V.E. (2008): Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. J Am Soc Nephrol **19**, 631-8.
105. Qian, Q., Harris, P.C. & Torres, V.E. (2001): Treatment prospects for autosomal-dominant polycystic kidney disease. Kidney Int **59**, 2005-22.
106. Que, F., Nagorney, D.M., Gross, J.B. Jr. & Torres, V.E. (1995): Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. Gastroenterology **108**, 487-94.
107. Ravine, D., Gibson, R.N., Donlan, J., Sheffield, L.J. (1993): An ultrasound renal cyst prevalence survey: specificity data for inherited renal cystic diseases. Am J Kidney Dis **22**, 803-7.
108. Ravine, D., Gibson, R.N., Walker, R.G., Sheffield, L.J., Kincaid-Smith, P. & Danks, D.M. (1994): Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1: Lancet **343**, 824-7.
109. Reiterova, J., Stekrova, J., Peters, D.J.M., Kapras, J., Kohoutova, M., Merta, M. & Zidovska, J. (2002): Four novel mutations of the PKD2 gene in Czech families with autosomal dominant polycystic kidney disease. Hum Mutat **19**, 573.
110. Reynolds, D.M., Falk, C.T., Li, A., King, B.F., Kamath, P.S., Huston, J. 3rd, Shub, C., Iglesias, D.M., Martin, R.S., Pirson, Y., Torres, V.E. &

- Somlo, S. (2000): Identification of a locus for autosomal dominant Rinkel, G. (2005): Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. Lancet Neurol **4**, 122-8.
111. Ritz E (2006): Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease: is renin acquitted as a culprit?. J Hypertens **24**, 1027-32.
112. Romão, E.A., Moysés Neto, M., Teixeira, S.R., Muglia, V.F., Vieira-Neto, O.M. & Dantas, M. (2006) : Renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Braz J Med Biol Res **39**, 533-8.
113. Rossetti, S., Burton, S., Strmecki, L., Pond, G.R., San Millan, J.L., Zerres, K., Barratt, T.M., Ozen, S., Torres, V.E., Bergstralh, E.J., Winearls CG & Harris PC (2002): The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. J Am Soc Nephrol **13**, 1230-7.
114. Rossetti, S., Chauveau, D., Kubly, V., Slezak, J.M., Sagggar-Malik, A.K., Pei, Y., Ong, A.C., Stewart, F., Watson, M.L., Bergstralh, E.J., Winearls, C.G., Torres, V.E. & Harris, P.C. (2003): Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. Lancet **361**, 2196-201.
115. Rossetti, S., Chauveau, D., Walker, D., Sagggar-Malik, A., Winearls, C.G., Torres, V.E. & Harris, P.C. (2002): A complete mutation screen of the ADPKD genes by DHPLC. Kidney Int **61**, 1588-99.
116. Rossetti, S., Consugar, M.B., Chapman, A.B., Torres, V.E., Guay-Woodford, L.M., Grantham, J.J., Bennett, W.M., Meyers, C.M., Walker, D.L., Bae, K., Zhang, Q.J., Thompson, P.A., Miller, J.P. & Harris, P.C. CRISP Consortium (2007): Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **18**, 2143-60.
117. Rossetti, S., Strmecki, L., Gamble, V., Burton, S., Sneddon, V., Peral, B., Roy, S., Bakkaloglu, A., Komel, R., Winearls, C.G. & Harris PC. (2001): Mutation analysis of the entire PKD1 gene: genetic and diagnostic implications. Am J Hum Genet **68**, 46-63.
118. Rudnik-Schöneborn, S., John, U., Deget, F., Ehrich, J.H., Misselwitz, J. & Zerres, K. (1998): Clinical features of unilateral multicystic renal dysplasia in children. Eur J Pediatr **157**, 666-72.
119. Sampson, J.R., Maheshwar, M.M., Aspinwall, R., Thompson, P., Cheadle, J.P., Ravine, D., Roy, S., Haan, E., Bernstein, J. & Harris, P.C. (1997): Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. Am J Hum Genet **61**, 843-51.
120. Sandford, R., Sgotto, B., Aparicio, S., Brenner, S., Vaudin, M., Wilson, R.K., Chissoe, S., Pepin, K., Bateman, A., Chothia, C., Hughes J. & Harris, P. (1997): Comparative analysis of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene reveals an integral membrane glycoprotein with

- multiple evolutionary conserved domains. Hum Mol Genet **6**, 1483-9.
121. Schrier, R.W., Belz, M.M., Johnson, A.M., Kaehny, W.D., Hughes, R.L., Rubinstein, D. & Gabow, P. (2004): Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. J Am Soc Nephrol **15**, 1023.
122. Schrier, R.W., McFann, K.K. & Johnson, A.M. (2003): Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int **63**, 678-85.
123. Schrier, R., McFann, K.K., Johnson, A.M., Chapman, A., Edelstein, C., Brosnahan, G., Ecker, T. & Tison, L. (2002): Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. J Am Soc Nephrol **13**, 1733-9.
124. Sedman, A., Bell, P., Manco-Johnson, M., Schrier, R., Waraday, B.A., Heard, E.O., Butler-Simon, N. & Gabow, P. (1987): Autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood: a longitudinal study. Kidney Int **31**, 1000-5.
125. Segura, J.W. & King, B.F. (1996): Chronic pain and its medical and surgical management in renal cystic diseases. In: Watson, M.L., Torres, V.E. (Eds.), Polycystic Kidney Disease (pp 462-80). Oxford: Oxford Medical Publications.
126. Sharp, C.K., Bergman, S.M., Stockwin, J.M., Robbin, M.L., Galliani, C. & Guay-Woodford, L.M. (1997): Dominantly transmitted glomerulocystic kidney disease: a distinct genetic entity. J Am Soc Nephrol **8**, 77-84.
127. Sharp, C.K. & Gabow, P. (1998): Factors relating to urinary protein excretion in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **9**, 1908-14.
128. Sharp, C.K., Zeligman, B.E., Johnson, A.M., Duley, I. & Gabow, P.A. (1999): Evaluation of colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease without end-stage renal disease. Am J Kid Disease **34**, 863-8.
129. Sherstha, R., McKinley, C., Russ, P., Scherzinger, A., Bronner, T., Showalter, R. & Everson, G.T. (1997): Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. Hepatology **26**, 1282-6.
130. Stamm, E.R., Townsend, R.R., Johnson, A.M., Garg, K., Manco-Johnson, M. & Gabow, P.A. (1999): Frequency of ovarian cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kid Dis **34**, 120-4.
131. Sujansky, E., Kreutzer, S.B., Johnson, A.M., Lezotte, D.C., Schrier, R.W. & Gabow, P.A. (1990): Attitudes of at-risk and affected individuals regarding presymptomatic

- testing for autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Med Genet **35**, 510-5.
132. Sweeney, W.E., Chen, Y., Nakanishi, K., Frost, P. & Avner, E.D. (2000): Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor. Kidney Int **57**, 33-40.
133. Tahvanainen, P., Tahvanainen, E., Reijonen, H., Halme, L., Kaariainen, H. & Hockerstedt, K. (2003): Polycystic liver disease is genetically heterogeneous: clinical and linkage studies in eight Finnish families. J Hepatol **38**, 39-43.
134. Tao, Y., Zafar, I., Kim, J., Schrier, R.W. & Edelstein, C.L. (2008): Caspase-3 gene deletion prolongs survival in polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **19**, 749-55.
135. Telenti, A., Torres, V.E., Gross, J.B. Jr., Van Scoy, R.E., Brown, M.L. & Hattery, R.R. (1990): Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. Mayo Clin Proc **65**, 933-42.
136. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. (1995): Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. Cell **81**, 289-98.
137. Thomas, R., McConnell, R., Whittacker, J., Kirkpatrick, P., Bradley, J. & Sandford, R. (1999): Identification of mutations in the repeated part of the autosomal dominant polycystic kidney disease type 1 gene, PKD1, by long-range PCR. Am J Hum Genet **65**, 39-49.
138. Thongnoppakhun, W., Limwongse, C., Vareesangthip, K., Sirinavin, C., Bunditworapoom, D., Rungroj, N. & Yenichitsomanus, P.T. (2004): Novel and de novo PKD1 mutations identified by multiple restriction fragment-single strand conformation polymorphism (MRF-SSCP). BMC Med Genet **5**, 2.
139. Torra, R., Badenas, C., Darnell, A., Nicolau, C., Volpini, V., Revert, L. & Estivill X. (1996): Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. J Am Soc Nephrol **7**, 2142-51.
140. Torra, R., Badenas, C., Pérez-Oller, L., San Millán, J.L., Tellería, D., Estivill, X. & Darnell, A. (2000): Mutational analysis of the PKD1 and PKD2 (type 1 and 2 dominant autosomal polycystic kidney) genes. Nefrologia **20**, 39-46.
141. Torres, V.E. (1996). Polycystic liver disease. In: M.T. Watson & V.E. Torres. (Eds.), Polycystic Kidney Disease (pp. 500-29). Oxford: Oxford Medical Publications.
142. Torres, V.E. (1999): Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney **34**, 45-8.
143. Torres, V.E., Cai, Y., Chen, X., Wu, G.Q., Geng, L., Cleghorn, K.A., Johnson, C.M. & Somlo, S. (2001): Vascular expression of polycystin-2. J Am Soc Nephrol **12**, 1-9.
144. Torres, V.E., Harris, P.C. & Pirson, Y. (2007): Autosomal dominant

- polycystic kidney disease. Lancet **369**, 1287-301.
145. Torres, V.E., Keith, D.S., Offord, K.P., Kon, S.P. & Wilson, DM. (1994): Renal ammonia in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int **45**, 1745-53.
146. Torres, V.E., Rastogi, S., King, B.F., Stanson, A.W., Gross, J.B. Jr. & Norgorney, D.M. (1994): Hepatic venous outflow obstruction in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **5**, 1186-92.
147. Torres, V.E., Wang, X., Qian, Q., Somlo, S., Harris, P.C. & Gattone, V.H. (2004): Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Med **10**, 363-4.
148. Torres, V.E., Wilson, D.M., Burnett, J.C. Jr., Johnson, C.M., Offord, K.P. (1991): Effect of inhibition of converting enzyme on renal hemodynamics and sodium management in polycystic kidney disease. Mayo Clin Proc **66**, 1010-7.
149. Torres, V.E., Wilson, D.M., Hattery, R.R. & Segura, J.W. (1993): Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis **22**, 513-9.
150. Ubara, Y., Katori, H., Tagami, T., Tanaka, S., Yokota, M., Matsushita, Y., Takemoto, F., Imai, T., Inoue, S., Kuzuhara, K., Hara, S. & Yamada, A. (1999): Transcatheter renal arterial embolization therapy on a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. Am J Kidney Dis **34**, 926-31.
151. van Dijk, M.A., Breuning, M.H., Duiser, R., van Es, L.A. & Westendorp, R.G. (2003): No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant **18**, 2314-20.
152. Vassilev, P.M., Guo, L., Chen, X.Z., Segal, Y., Peng, J.B., Basora, N., Babakhanlou, H., Cruger, G., Kanazirska, M., Ye, C., Brown, E.M., Hediger, M.A. & Zhou, J. (2001): Polycystin-2 is a novel cation channel implicated in defective intracellular Ca(2+) homeostasis in polycystic kidney disease. Biochem Biophys Res Commun **282**, 341-50.
153. Veldhuisen, B., Saris, J.J., de Haij, S., Hayashi, T., Reynolds, D.M., Mochizuki, T., Elles, R., Fossdal, R., Bogdanova, N., van Dijk, M.A., et al. (1997): A spectrum of mutations in the second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD2). Am J Hum Genet **61**, 547-55.
154. Viribay, M., Hayashi, T., Tellería, D., Mochizuki, T., Reynolds, D.M., Alonso, R., Lens, X.M., Moreno, F., Harris, P.C., Somlo, S., San Millán, J.L. (1997): Novel stop and frameshifting mutations in the autosomal dominant polycystic kidney disease 2 (PKD2) gene. Hum Genet **101**, 229-34.
155. Wang, X., Wu, Y., Ward, C.J., Harris, P.C., Torres, V.E. (2008): Vasopressin directly regulates cyst

- growth in polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **19**, 102-8.
156. Wilson, P.D. (2004): Polycystic kidney disease. N Engl J Med **350**,151.
157. Wilson, P.D., Geng, L., Li, X. & Burrow, C.R. (1999): The PKD1 gene product, "polycystin-1," is a tyrosine-phosphorylated protein that colocalizes with alpha2beta1-integrin in focal clusters in adherent renal epithelia. Lab Invest **79**, 1311-23.
158. Wright, G.D., Hughes, A.E., Larkin, K.A., Doherty, C.C. & Nevin, N.C. (1993): Autosomal dominant polycystic kidney disease with minimal clinical expression unlinked to the PKD1 locus. Nephrol Dial Transplant **8**, 491-4.
159. Wu, G., Markowitz, G.S., Li, L., D'Agati, V.D., Factor, S.M., Geng, L., Tibara, S., Tuchman, J., Cai, Y., Park, J.H., van Adelsberg, J., Hou, H. Jr., Kucherlapati, R., Edelmann, W. & Somlo, S. (2000): Cardiac defects and renal failure in mice with targeted mutations in Pkd2. Nat Genet **24**, 75-8.
160. Xenophontos, S., Constantinides, R., Hayashi, T., Mochizuki, T., Somlo, S., Pierides, A. & Deltas, C.C. (1997): A translation frameshift mutation induced by a cytosine insertion in the polycystic kidney disease 2 gene (PDK2). Hum Mol Genet **6**, 949-52.
161. Yoder, B.K., Hou, X. & Guay-Woodford, L.M. (2002): The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. J Am Soc Nephrol **13**, 2508-16.
162. Zeier, M., Geberth, S., Schmidt, K.G., Mandelbaum, A. & Ritz, E.. (1993): Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol **3**, 1451.
163. Zerres, K., Rudnik-Schoneborn, S. & Deget, F. (1993): Childhood onset autosomal dominant polycystic kidney disease in sibs: clinical picture and recurrence risk. German Working Group on Paediatric Nephrology. J Med Genet **30**, 583-8.
164. Zhao, X., Paterson, A.D., Zahirieh, A., He, N., Wang, K. & Pei, Y. (2008): Molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease: utility and limitations. Clin J Am Soc Nephrol **3**, 146-52.





