

Enfermedades renales hereditarias: Estudio de las nefropatías hereditarias en la provincia de Jaén

A. Liébanas Cañada / J. L. Bianchi Llave / P. Pérez del Barrio / M. C. Ruiz Olmo / M. J. García Cortes / M. C. Sánchez Perales / V. Pérez Bañusco

Introducción

Es de dominio público la presentación familiar de muchas enfermedades renales. La observación popular, antes de que las modernas ciencias de la Epidemiología y de la Estadística, viniesen a establecer de una forma científica esta relación, había ya establecido en el saber del pueblo que muchas gentes tenían «mal de piedra» como sus antecesores, o morían de «urea», como le había ocurrido a varios miembros de su familia.

En la actualidad, con la Diálisis y el Trasplante renal, que han venido a prolongar la vida de muchos de estos pacientes, tanto el Nefrólogo, como el

Médico Generalista, tienen que enfrentarse a estas enfermedades que presentan una mayor complejidad de manejo que otras, dado que en la patología hereditaria hay que valorar, ade-

Existe un importante número de enfermedades renales que tienen carácter hereditario, sin que se haya establecido en estudios epidemiológicos su exacta prevalencia en la población.

La presente revisión es un estudio descriptivo de nuestra casuística de Enfermedades Renales Hereditarias (ERH). Hemos determinado la frecuencia de la Enfermedad Poliquística autosómica dominante (EPAD) el Síndrome de Alport (SA), la Nefronoptosis Juvenil (NJ), la Enfermedad quística medular (EQM) y la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF), analizando en todos los casos su incidencia global, su distribución por sexo, edad de comienzo y edad de diagnóstico, los síntomas iniciales que motivaron la consulta y su evolución hacia la Insuficiencia Renal Terminal (IRT).

La ERH que con más frecuencia se presenta en nuestros pacientes es la EPAD, seguida del SA, y en menor número las otras enfermedades estudiadas. No hay diferencia en la distribución por sexo, salvo en el SA, donde hay un claro predominio de varones ($p < 0.001$). Las edades más tempranas de presentación son para a FMF y la NJ, y las más tardías para la EQM y la EPAD. El síntoma inicial más constante en todas las presentaciones fue la Insuficiencia Renal (IR) y en general todas mostraron unos altos porcentajes de evolución hacia la IRT, con la consiguiente entrada en Diálisis.

Concluimos que la prevalencia de ERH en nuestra provincia es similar a la observada a nivel nacional y europeo, e insistimos en la necesidad del diagnóstico precoz y el consejo genético para conseguir un mejor pronóstico en estas enfermedades.

más, en tanto que congénita, el diagnóstico precoz, y como hecho de indudable trascendencia, tanto familiar como social, el consejo genético.

Indudablemente estos dos aspectos, unidos al gran número de personas que como fruto de estas enfermedades terminan en programa de Diálisis y Trasplante, confieren al grupo de las Enfermedades Renales Hereditarias (ERH) una gran importancia, tanto desde el estricto punto de vista asistencial como desde el punto de vista sociofamiliar.

Es llamativa la general ausencia de un censo epidemiológico que determine con exactitud el número de personas

afectadas por estas enfermedades (1), existiendo la opinión generalizada, particularmente en el Síndrome de Alport (SA) de la existencia de un importante número de casos no detectados (2).

En ausencia de otros datos más exactos, recurrimos a los registros anuales tanto de la European Dialysis and Transplant Association (EDTA), como al de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) de los pacientes que están en programa de Diálisis-Trasplante.

En este sentido, en los registros multicéntricos de la EDTA de 1988 (3), la contribución de las enfermedades renales hereditarias al total de pacientes en programa de Diálisis era del 10,3%, y en el registro de la SEN de 1991 (4) el porcentaje por este motivo era del 11,2%, lo que suponía un total de 2.248 pacientes en el conjunto europeo y 286 pacientes en la población española.

El objeto del presente estudio es el análisis de la prevalencia de ERH en la provincia de Jaén, valorando el número de casos de ellas que conducen a la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) y requieren tratamiento sustitutivo con Diálisis.

Material y método

Se han revisado 4.332 historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital General de Especialidades «Ciudad de Jaén», entre 1975 y 1991, aplicando el siguiente método de trabajo:

Criterios diagnósticos

Se han considerado los pacientes diagnosticados de ERH o enfermedades sistémicas hereditarias, capaces en su evolución de conducir a la Insuficiencia Renal Crónica, no considerando en este sentido tubulopatías y otras alteraciones metabólicas hereditarias, que aunque capaces de producir alteraciones funcionales renales no conducen a la Insuficiencia Renal (IR). Los criterios diagnósticos utilizados se relacionan en la Tabla 1 (5, 6), valorando en todos los casos la presencia de otros miembros de la familia afectados. La presencia de quistes se estableció por Ultrasonografía y/o por TAC abdominal, y en un pequeño número de casos por observación directa. Las biopsias renales fueron estudiadas con Microscopía óptica e Inmunofluorescencia. La sordera se determinó por Audiometría.

Se consideró hematuria la presencia de más de 1.500 Hc./min. en el Recuento de Addis en ori-

na de 24 horas, proteinuria si la dosificación de proteínas era mayor de 500 mg. en orina de 24 horas e Insuficiencia renal (IR), si la determinación de creatinina en plasma era superior a 1,5 mg.% (7).

Datos evaluados

Mediante la revisión de las historias clínicas se han evaluado: el sexo, la edad, los síntomas iniciales que motivaron la consulta, la existencia de antecedentes familiares de enfermedad renal, la función renal en el momento del diagnóstico, el deterioro de la función renal y la necesidad de tratamiento sustitutivo.

Análisis estadístico

El estudio realizado tiene un carácter observacional-descriptivo, con aplicación de medidas de tendencia central y de dispersión, para valorar: las características de la población de estudio, analizar la prevalencia de la IRC y determinar el número de pacientes que necesitaron diálisis.

El análisis estadístico se efectuó con el programa informático Epi-Info elaborado por los Centers for Disease Control de Atlanta (EE.UU.).

Resultados

En función de los criterios expuestos en la Tabla 1, se diagnosticaron 105 casos de ERH durante el periodo 1975-1991, detectándose 75 casos de Enfermedad poliquística autosómica dominante (EPAD), 18 casos de Síndrome de Alport (SA), 5 casos de Enfermedad quística medular (EQM), 3 casos de Nefronoptosis juvenil (NJ) y 3 casos de Fiebre mediterránea familiar (FMF), como se representa en la figura 1. En la mayoría de las ERH consideradas, no hay diferencia en cuanto a su distribución por sexo, siendo la prevalencia similar en varones y en hembras, sólo en el SA se observan diferencias significativas ($p < 0.001$) como se refleja en la figura 2; la diferencia que recogemos en la EQM carece de significación, dado el pequeño número de casos.

La edad media de comienzo es variable de una enfermedad a otra, en nuestra serie en la EPAD los primeros síntomas se inician a la edad media de 39 ± 20 años, estableciéndose el diag-

Tabla 1

Criterios diagnósticos de las ERH

ERH	Criterios diagnósticos
EPAD	Innumerables quistes (>5) líquidos bilaterales en corteza y médula.
SA	Hematuria, y/o proteinuria, y/o IR Sordera neurosensorial bilateral. Presentación familiar.
NJ	IR y Quistes medulares pequeños. Biopsia renal. Edad juvenil.
EQM	IR y Quistes medulares pequeños. Biopsia renal. Edad adulta.
FMF	Fiebre autolimitada. Amiloidosis renal. Poliserosistis.

Tabla 2

Síntoma inicial motivo de consulta y porcentaje de afectación familiar en las ERH estudiadas

ERH	Síntoma inicial	Afectación familiar
EPAD	Dolor lumbar	18,7%
	Hipertensión arterial	17,3%
	Insuficiencia renal	13 %
SA	Insuficiencia renal	26 %
	Hematuria	21 %
	Proteinuria	20 %
NJ	Insuficiencia renal	100 %
	Enuresis	66 %
EQM	Insuficiencia renal	100 %
	Estudio familiar	60 %
FMF	Fiebre	100 %
	Dolores articulares	33 %
	Síndrome Nefrótico	33 %

- ERH: Enfermedad Renal Hereditaria.
 EPAD: Enfermedad poliquística autosómica dominante.
 SA: Síndrome de Alport.
 NJ: Nefronoptisis juvenil.
 EQM: Enfermedad quística medular.
 FMF: Fiebre mediterránea familiar.

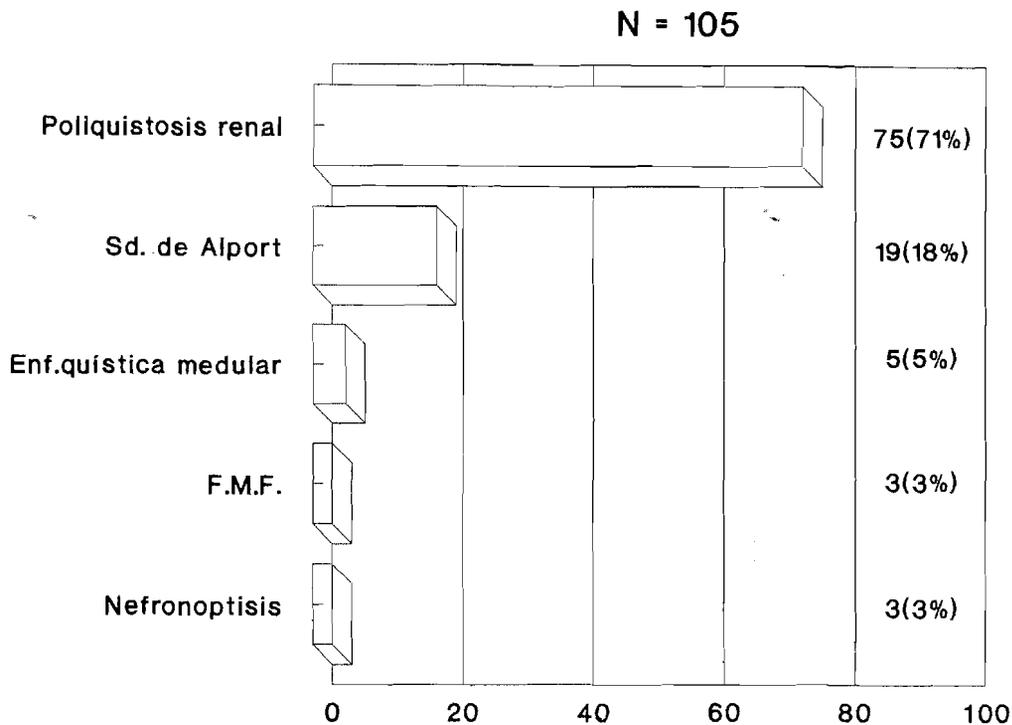


Figura 1.—Enfermedades renales hereditarias diagnosticadas en nuestra casuística.

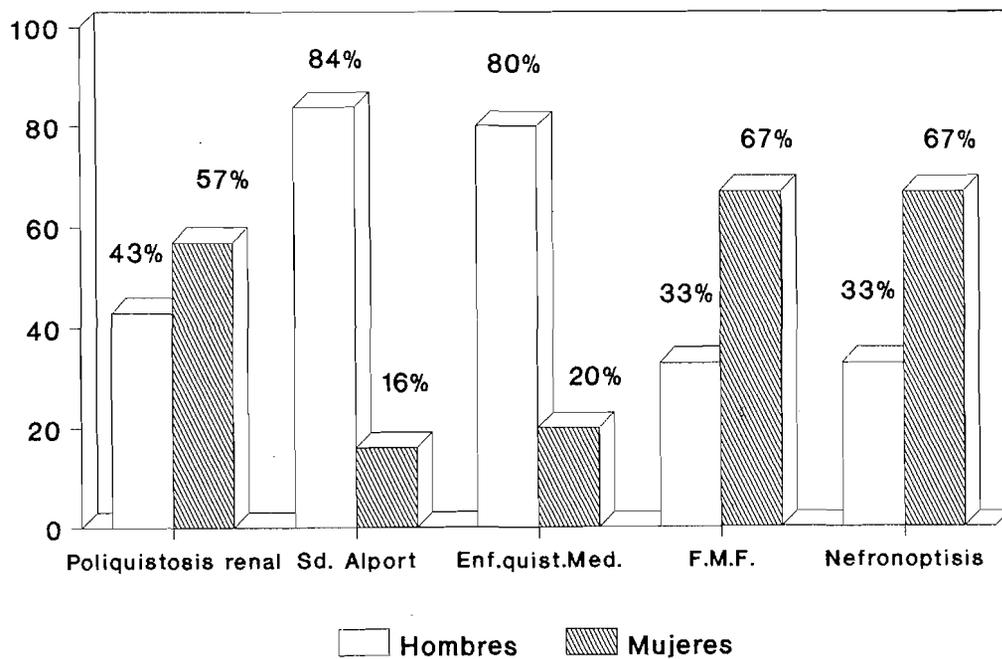


Figura 2.—Prevalencia de las distintas ERH según el sexo.

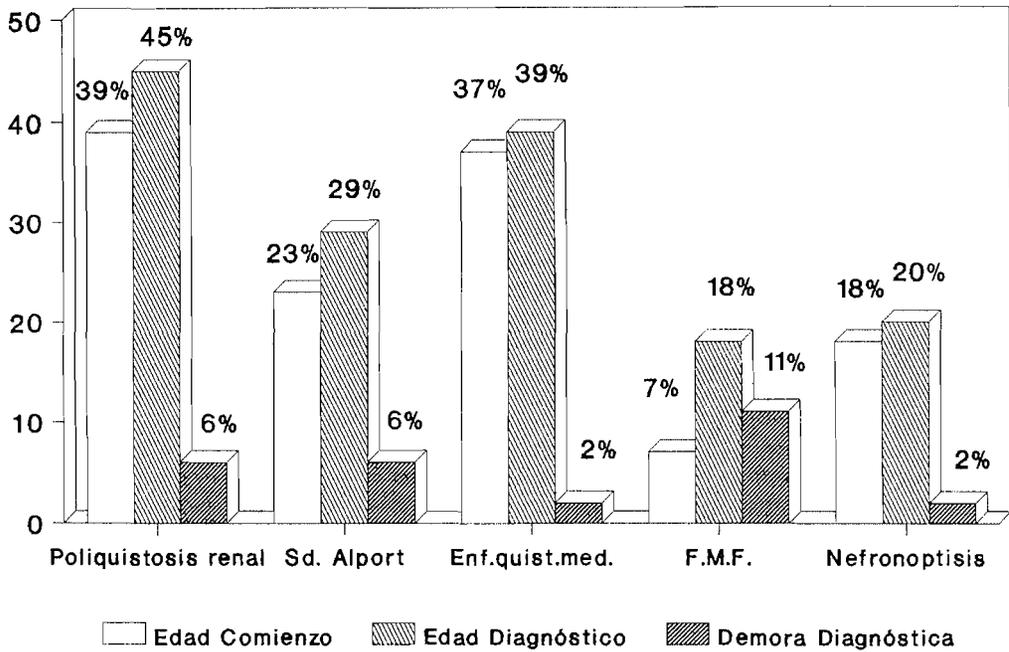


Figura 3.—Edad de comienzo, edad de diagnóstico e intervalo de tiempo entre ambas edades en las distintas ERH.

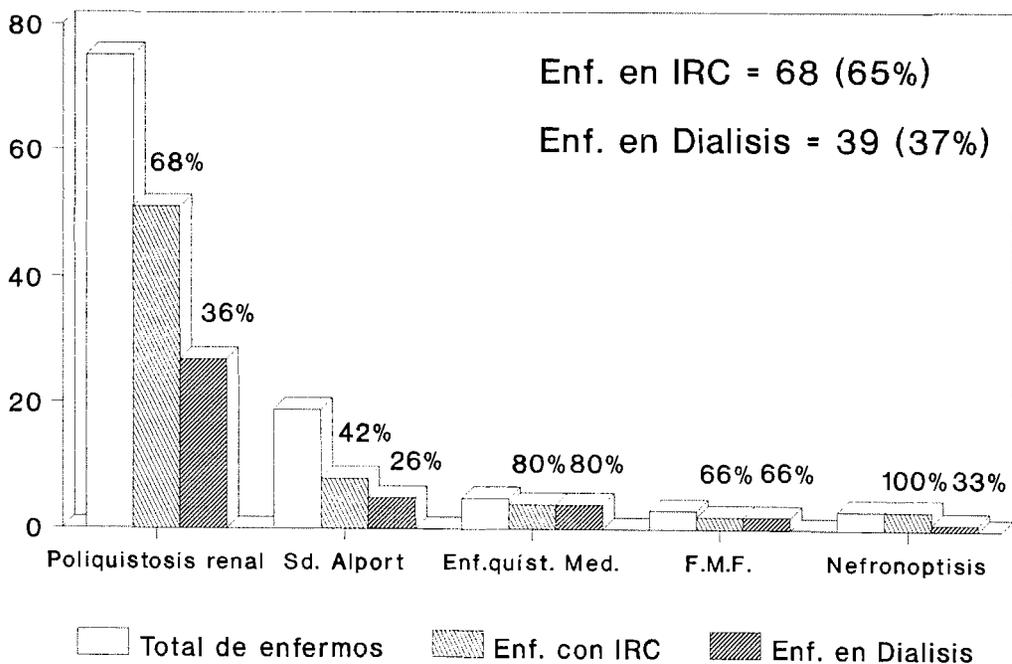


Figura 4.—Representación de la evolución de las distintas ERH hacia la Insuficiencia renal, y número de pacientes que por este motivo ingresan en programa de Diálisis.

nóstico a los 45 ± 20 años de media. En el SA las edades medias de comienzo y de diagnóstico son 23 ± 16 y 29 ± 16 años, respectivamente. Más tempranamente se inician los síntomas en la NJ (18 ± 12), estableciéndose el diagnóstico como media a los 20 ± 10 años. En la EQM las edades son de 37 ± 14 y 39 ± 14 años, respectivamente, y por último en la FMF los síntomas se inician a los $7,3 \pm 2$ años y se diagnostica a los $18,3 \pm 3,7$ años (figura 3).

Cabe resaltar el tiempo transcurrido entre el momento de inicio de los síntomas y del diagnóstico particularmente llamativo en la FMF y en menor grado, en la EPAD y en el SA aunque muy importante por el número de personas afectadas.

En la tabla 2 se recoge el síntoma inicial por el que acudieron los pacientes a nuestra consulta. Según se observa, globalmente, la Insuficiencia renal es el síntoma que con más frecuencia han presentado estos pacientes en el momento del diagnóstico, si bien hay grupos en el que el síntoma más constante ha sido diferente, tales como la fiebre en la FMF el dolor y la Hipertensión Arterial (HTA) en la EPAD, y por último la hematuria con o sin proteinuria en el Síndrome de Alport.

Tratándose de enfermedades hereditarias, la presencia de antecedentes familiares es un dato de enorme interés y gran importancia en la orientación diagnóstica. En la tabla 2 se muestran los porcentajes de pacientes con antecedentes familiares en los distintos grupos.

Por último, en el gráfico de la figura 4 se representa el número de pacientes que evolucionan hacia la IRC terminal y entran en programa de Diálisis. Del total de los 105 enfermos seleccionados, 39 han ingresado en programa de Diálisis, lo que supone un 37,1%, y aunque en número absoluto es la EPAD la que más pacientes aporta, en términos relativos el porcentaje mayor de pacientes que evoluciona hacia la IRC terminal se observa en la NJ y en la EQM. Esto supone que la contribución global de pacientes con ERH como ERP en nuestro Registro de Diálisis y Trasplante es del 16% del total de pacientes registrados.

Discusión

Bajo el término genérico de ERH hemos agrupado un conjunto de enfermedades que tienen en común dos características: la evolución hacia la Insuficiencia Renal y la capacidad de ser transmitida de padres a hijos, esto es de ser hereditarias.

En nuestro estudio destaca la prevalencia de dos fundamentalmente, en primer lugar la EPAD y en segundo lugar el SA, con menor incidencia de otras enfermedades hereditarias, siendo en este sentido nuestro resultado similar a los referidos en el Registro Europeo (88% EPAD, 5,3% SA y 6,7% otras enfermedades hereditarias) (3), en el Registro Nacional (4), así como en otras revisiones publicadas (1).

De ellas es sin duda la EPAD, o Poliquistosis renal del adulto, la más numerosa, y la que mayor incidencia tiene en el grupo.

La EPAD se caracteriza por la presencia de múltiples quistes renales que se distribuyen uniformemente por todo el riñón y que eliminan en su crecimiento el tejido renal sano circundante. Su gran penetración es debido fundamentalmente a su modo de transmisión, con carácter autosómico dominante, lo que condiciona que el 50% de los descendientes de un portador de esta enfermedad tenga la posibilidad de padecerla.

Recientes trabajos han identificado el brazo corto del cromosoma 16, en concreto el locus designado PKDI (8) como el responsable de la mutación que provoca la EPAD, si bien en recientes estudios sobre la población española se aprecia una heterogeneidad en la transmisión, observándose algunas familias en la que la herencia no está ligada al referido locus (8).

En nuestra serie, los síntomas más frecuentes que motivaron la primera consulta, son el dolor lumbar, la Hipertensión arterial (HTA) y la IR, siendo, en general, coincidentes estas frecuencias con las aparecidas en otras series publicadas (10-11).

Esta enfermedad, en tiempos no muy lejanos, conducía a la muerte por uremia terminal y es frecuente identificar en la historia de nuestros pacientes, la muerte temprana de algunos de sus progenitores, unas veces producida por la

propia Insuficiencia renal y otras generalmente por Hemorragias cerebrales, resaltando en este sentido la frecuente asociación de la EPAD con aneurismas arteriales cerebrales (25% de los casos) que unido a la presencia de HTA condiciona un alto riesgo de rotura del aneurisma.

Es llamativa en nuestra serie la baja incidencia de antecedentes familiares referida en la historia. En este sentido, asistimos al hecho frecuente de que, en una concepción cultural un tanto sesgada y ancestral de la enfermedad hereditaria como «mancha o baldón familiar», se oculta con frecuencia la enfermedad, creando, en un vano intento de negarse a una realidad evidente, importantes confusiones, que en no pocos casos, impiden un reconocimiento precoz de las personas afectadas con el consiguiente perjuicio para ellas.

No obstante, se observa en los últimos tiempos, un notable cambio de actitud, y es cada vez más frecuente el hecho de que miembros de familias afectas, acudan en fases tempranas de su vida a nuestro Servicio para determinar si son portadores o no de EPAD (9.3% de los casos reflejados), actitud claramente beneficiosa, dado que si bien no se puede controlar la evolución final de la enfermedad, sí se pueden controlar factores que agravan su evolución tales como la HFA fundamentalmente.

Respecto al consejo genético en esta enfermedad hay que considerar que no hay diferencia en cuanto a la incidencia y capacidad de transmisión en relación al sexo, y que un 50% aproximadamente de la descendencia de un portador estará afectada por la misma.

La segunda ERH en número de pacientes en nuestra casuística es el Síndrome de Alport. Ésta es una enfermedad que se caracteriza por la asociación de Insuficiencia renal y sordera, si bien tanto la afectación renal como la hipoacusia están sometidas a notables variaciones. El síntoma que con más frecuencia se presentó en nuestros pacientes fue la IR, consultando en segundo lugar por hematuria, que a veces tiene carácter intermitente tras cuadros de infecciones respiratorias, que recuerdan la Enfermedad de Berger. El tercer síntoma refe-

rido fue la proteinuria, que es variable en intensidad, pudiendo llegar incluso a manifestarse como Síndrome Nefrótico.

Esta enfermedad se caracteriza por la asociación de Nefritis y Sordera, presentándose de manera más inconstante alteraciones oculares, tales como lenticono y esferofaquia. La sordera es de carácter neurosensorial con caída de tonos agudos, lo que en general la hace pasar desapercibida, no manifestando los pacientes hipoacusia, que sin embargo se comprueba al practicar audiometría.

Desde el punto de vista genético, la enfermedad es heterogénea, detectándose familias en las que la herencia es autosómica recesiva, y otras en las que la herencia está ligada al sexo (2). En este sentido, recientes trabajos han identificado marcadores ligados al SA en el brazo largo del cromosoma X, cerca de la región X (11). Esta enfermedad tiene una notable variabilidad en función del sexo, como lo demuestra nuestra casuística, siendo mayor la prevalencia en varones que en hembras, presentando así mismo una mayor severidad.

Respecto al consejo genético podríamos concluir que los varones afectos tienen escasa posibilidad de transmitirlo a sus hijos, pero sí pueden trasmitirlo a las hijas; en cambio, las mujeres afectadas transmiten la herencia con mayor frecuencia y severidad a los hijos.

La Nefronoptosis juvenil y la Enfermedad quística medular la podemos considerar como una entidad única que se diferencia por su forma de transmisión y la edad de comienzo.

Los casos recogidos por nosotros, tanto en la NJ como en la EQM presentaban como síntoma más frecuente la IR, y en segundo lugar, en la NJ la enuresis. La NJ es una enfermedad en general de diagnóstico difícil, y hay que pensar en ella en todos los casos de IR en la infancia y en pacientes con IR e historia familiar. En estos casos es obligado el ampliar el estudio, buscando la demostración de quistes medulares, bien por Ultrasonografía o por TAC abdominal (12), llegando a la biopsia renal en caso necesario.

El consejo genético varía notablemente si se trata de un paciente con NJ o con EQM, dado

que la primera se transmite con carácter autosómico recesivo, mientras que la EQM lo hace con carácter dominante.

Por último, la Fiebre Mediterránea Familiar, es una enfermedad sistémica que se caracteriza por fiebre autolimitada y poliserositis, siendo una de las causas hereditarias más frecuente de amiloidosis. Se limita a ciertos grupos étnicos, y en nuestra provincia aparece en una comarca concreta, perteneciendo todos nuestros casos a la misma.

En nuestra serie en todos los casos se presentaba fiebre, que manifestaban desde edades tempranas, apareciendo en los otros casos poliserositis y síndrome nefrótico como manifestación que acompaña a la fiebre.

Llama la atención en los casos recogidos por nosotros, el prolongado tiempo de demora para establecer el diagnóstico en esta enfermedad, y en este sentido cabe recordar que considerando la región en la que estamos debe ser una patología a tener en cuenta, particularmente en los niños con fiebre de origen no filiado.

Concluimos que en nuestra provincia la prevalencia de ERH es similar a la que se observa en otras regiones, no existiendo en este sentido diferencias notables con los registros nacionales (SEN) o europeos (EDTA), si bien hay que considerar la presencia de ciertas enfermedades hereditarias propias del entorno geográfico. Igualmente podemos concluir que la contribución de la ERH a la IR es elevada, por lo que hay que considerar este tipo de enfermedades como posibilidad diagnóstica en la etiología de cualquier paciente con IR, siendo importante para su evolución el diagnóstico precoz, y debiéndose valorar como única posibilidad de prevención el consejo genético.

Liébanas Cañada, A.; Bianchi Llave, J. L.; Pérez del Barrio, P.; Ruiz Olmo, M. C.; García Cortés, M. J.; Sánchez Perales, M. C., y Pérez Bañasco, V., Servicio de Nefrología. Hospital General de Especialidades «Ciudad de Jaén», Jaén.

Bibliografía

1. GREEN, A.; ALOS, M.; DONOHUE, J.; CARANDAY, M.; WALSHIE, J.: «Prevalence of hereditary renal disease», *Ir. Med. J.*, 1990, 83: 11-13.
2. GRÜNFELD, J. P.: «The clinical spectrum of hereditary nephritis», *Kidney Int.*, 1985, 27: 83-92.
3. «Combined Report on Regular Dialysis and Trasplantation in Europe», XIX, 1988, *Nephrol Dial Transplant*, 1989, 4 (suppl. 4): 5-30.
4. «Informe preliminar del Comité de Registro de Diálisis y Trasplante de la SEN», *I Congreso Hispano-Americano de Nefrología*, Barcelona, noviembre 1992.
5. WELLING, L. W.; GRANTHAM, J.: *Enfermedades renales quísticas y del desarrollo en el riñón*. Editor Brenner, B. M.; Rector, F. C. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1989, 1.409.
6. GLASSOCH, R. J.; COHEN, A. H.; ADELER, S. G.; WARD, H. J.: *Enfermedades glomerulares secundarias en el riñón*. Editor: Brenner, B. M.; Rector, F. C., Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1989, 1.057.
7. VAN IPERSELE DE STRIHOU, C.: «Técnicas generales utilizadas en Nefrología clínica», en *Nefrología*. Editores: Hamburger, J.; Crosnier, J.; Grünfel, J. P. Ediciones Toray, S. A., Barcelona, 1982, 102.
8. GRÜNFELD, J. P.; CHAUVEUA, S.; HOCHOU, M.; LEVY, J.; ROSENFELD, J.: «Inherited renal diseases: genetic aspects», *Nefrología.*, 1991, 11.
9. SAN MILLÁN, J. L.; PERAL, B.; VALERO, C.; HERNÁNDEZ, C.; MORENO, F.: «Estudio genético de la enfermedad del riñón poliquistico autosómica dominante (ERPAD) en la población española», *Nefrología*, 1992, 12: 231-238.
10. GALLEGO, E.; LÓPEZ GÓMEZ, J. M.; JOFRE, R.; AHJADO, F. J.; ALBARRACÍN, C.; VALDERRÁBANO, F.: «Evolución de la insuficiencia renal crónica en la enfermedad poliquistica del adulto», *Nefrología*, 1990, 10: 400-404.
11. ZEIER, M.; GEBERTH, S.; RITZ, E.; JAEGER, T.; WALDHERR, R.: «Adult Dominant Polycystic Kidney Disease-Clinical Problems», *Nephron.*, 1988, 49: 177-183.
12. MCGREGOR, A.; BAILEY, R.: «Nephronophthisis-Cystic Renal Medullar Complex: Diagnosis by Computerized Tomography», *Nephron*, 1989, 53: 70-72.