

Que los árboles no te impidan ver el bosque

María Teresa González Campillo

Montserrat Antón Gamero

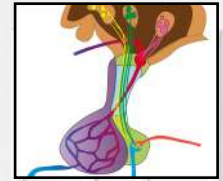
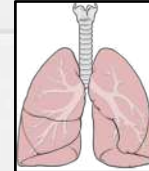
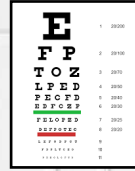
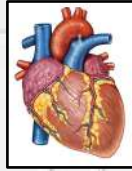
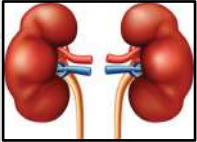
María Azpilicueta Idarreta

Nefrología Infantil (HURS)

Marzo 2019



Varón en seguimiento en varias consultas (algunas desde periodo neonatal)



Juicio clínico

Enfermedad renal crónica secundaria a poliquistosis renal (debut neonatal)



Juicio clínico

Cardiopatía congénita: CIA y estenosis pulmonar (valvuloplastia a los 6 años)



Juicio clínico

Miopía grave
Retinosis pigmentaria bilateral
Ceguera nocturna



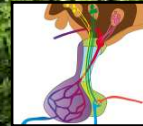
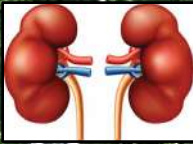
Juicio clínico

Asma extrínseca



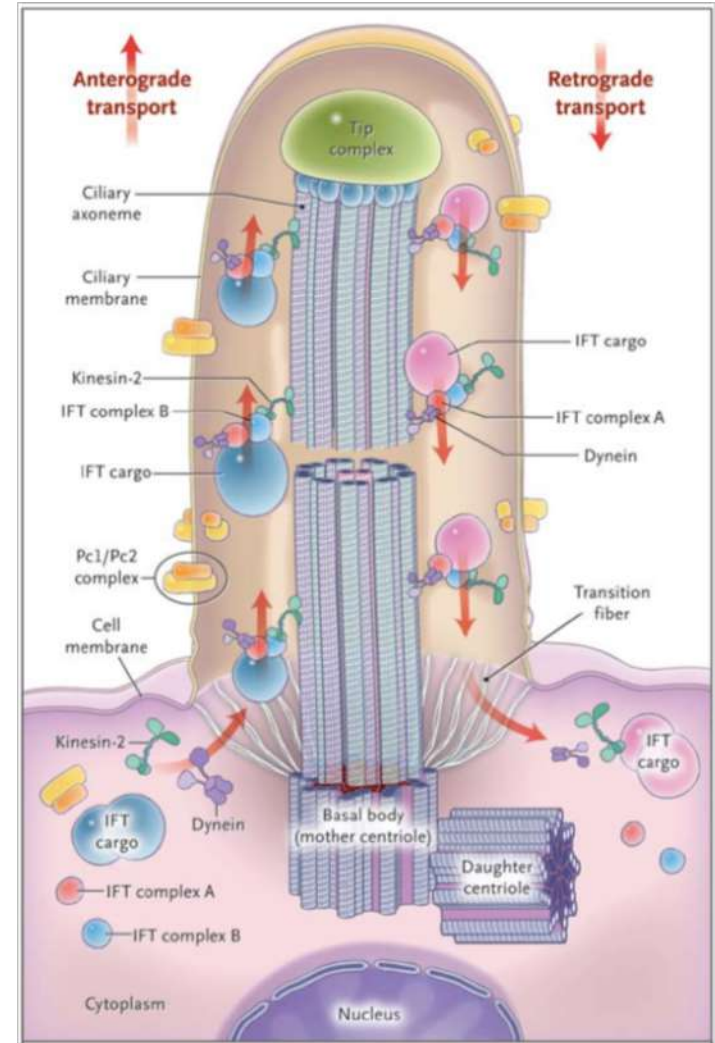
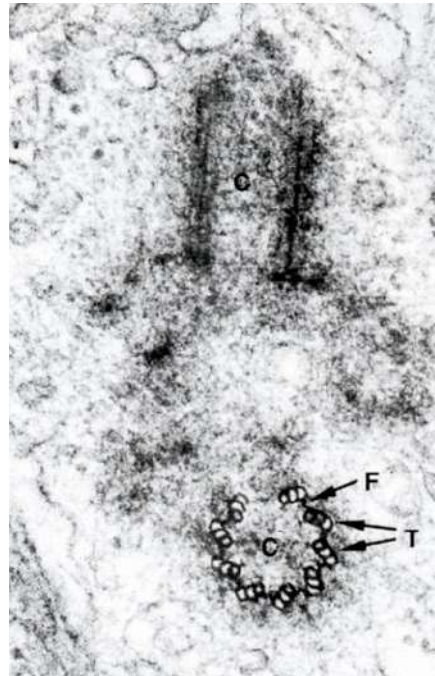
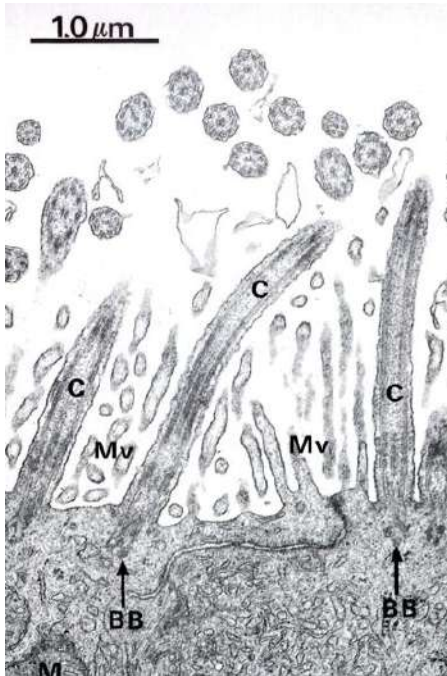
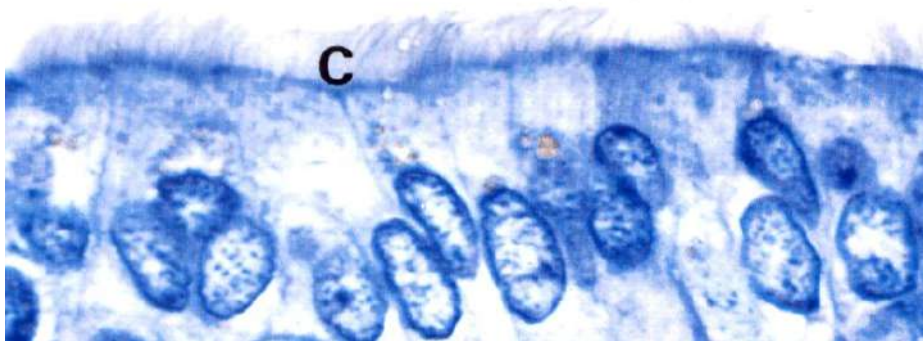
Juicio clínico

Talla baja
Obesidad
Ginecomastia
Hipogonadismo



CILIOPATÍA

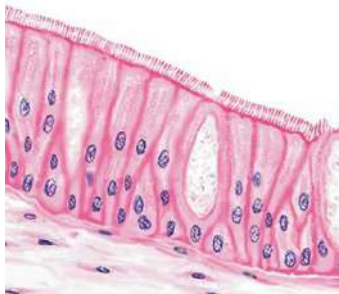
Empecemos por el principio... ¿qué es un cilio?



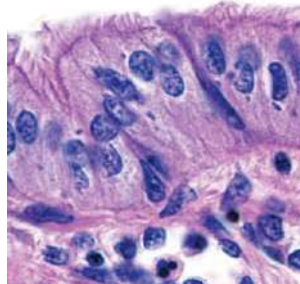
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Young B, Heath JW. Weather's Histología funcional. 4ª Edición. Barcelona (España): Elsevier España; 2000.

Tipos de cilio

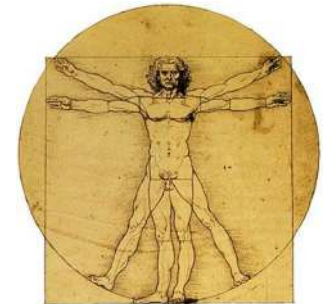
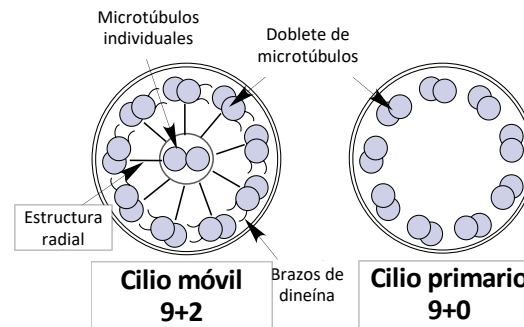
CIlios MÓVILES (9+2)



Epitelio pseudoestratificado ciliado (tráquea)



Epitelio ciliado simple (trompa de Falopio)



CIlios PRIMARIOS (9+0)



- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Young B, Heath JW. Weather's Histología funcional. 4ª Edición. Barcelona (España): Elsevier España; 2000.
- Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. Development. 2006 Nov;133(21):4131-43. Epub 2006 Oct 4.

Cilio primario o sensorial

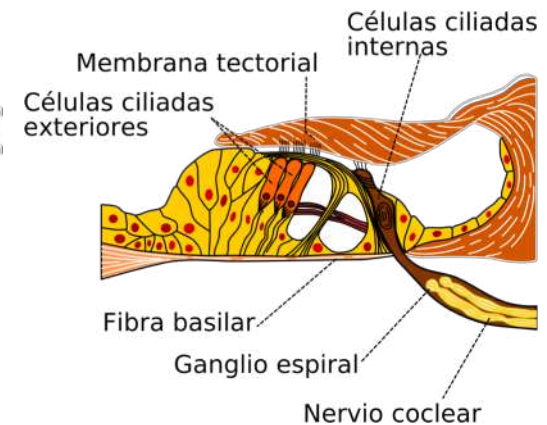
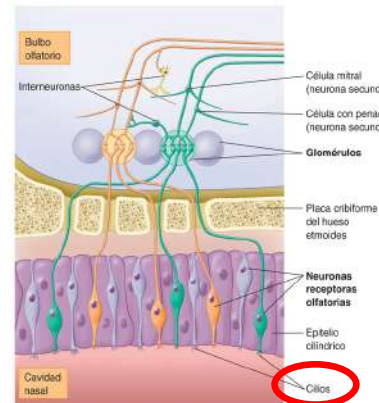
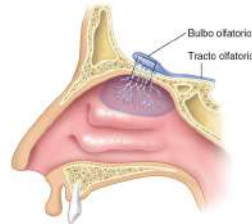
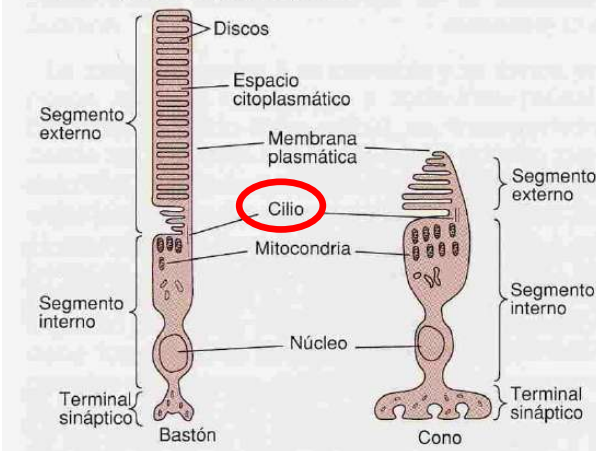
Todos los tipos celulares (vertebrados) pueden producirlos

Señal Lumínica Mecánica
Osmolaridad Temperatura
Hormonal Olfativa



Proliferación, polarización,
diferenciación,
mantenimiento de los
tejidos...

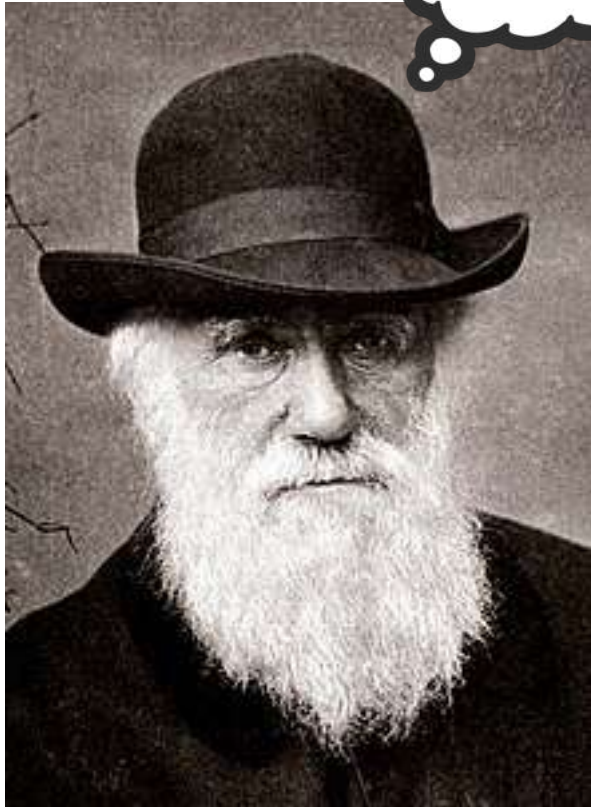
A Morfología de los fotorreceptores



- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. Development. 2006 Nov;133(21):4131-43. Epub 2006 Oct 4.

Los cilios se han conservado a lo largo de la evolución de las especies

Si ya lo decía yo



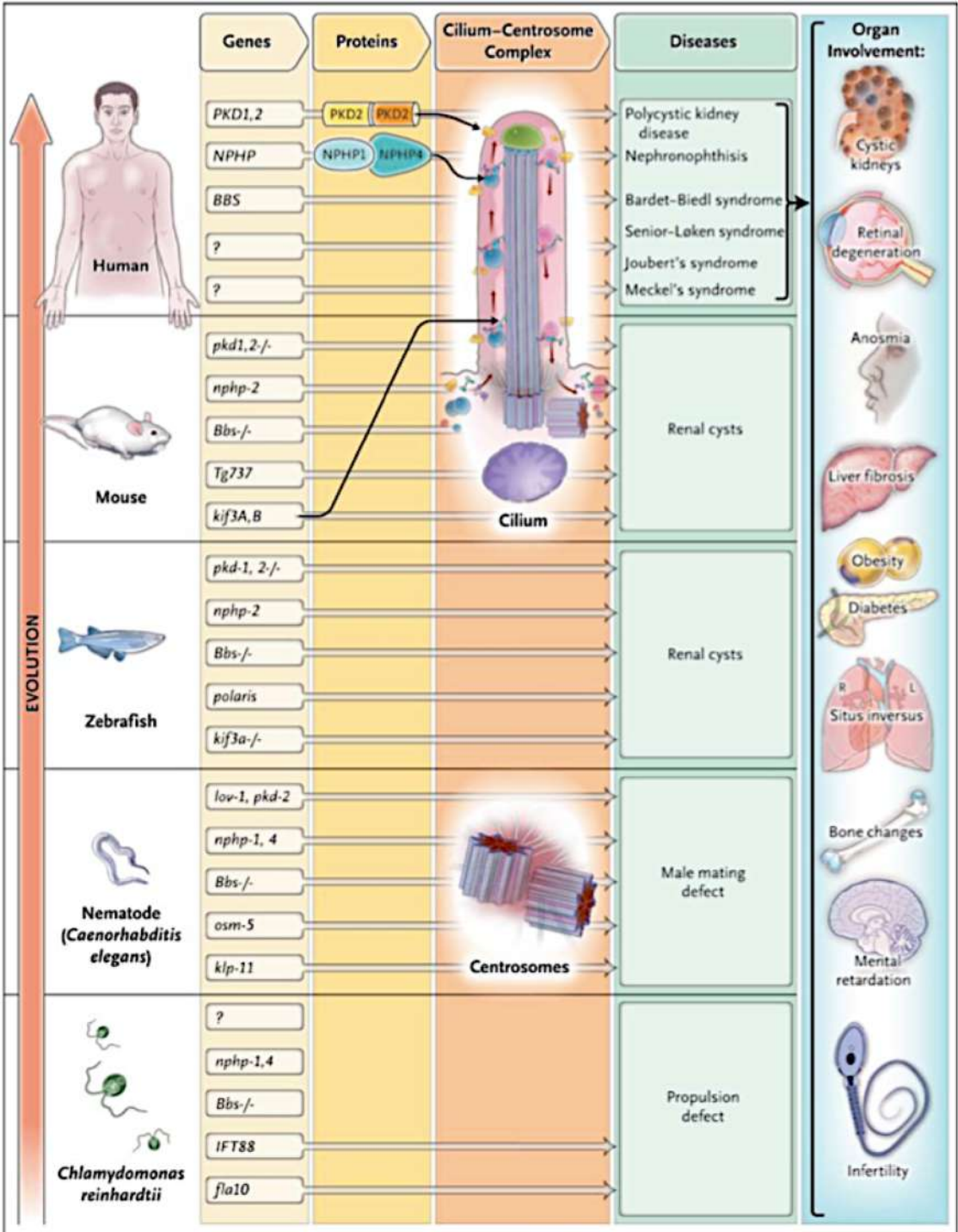
Charles Darwin

Chlamydomona reinhardtii

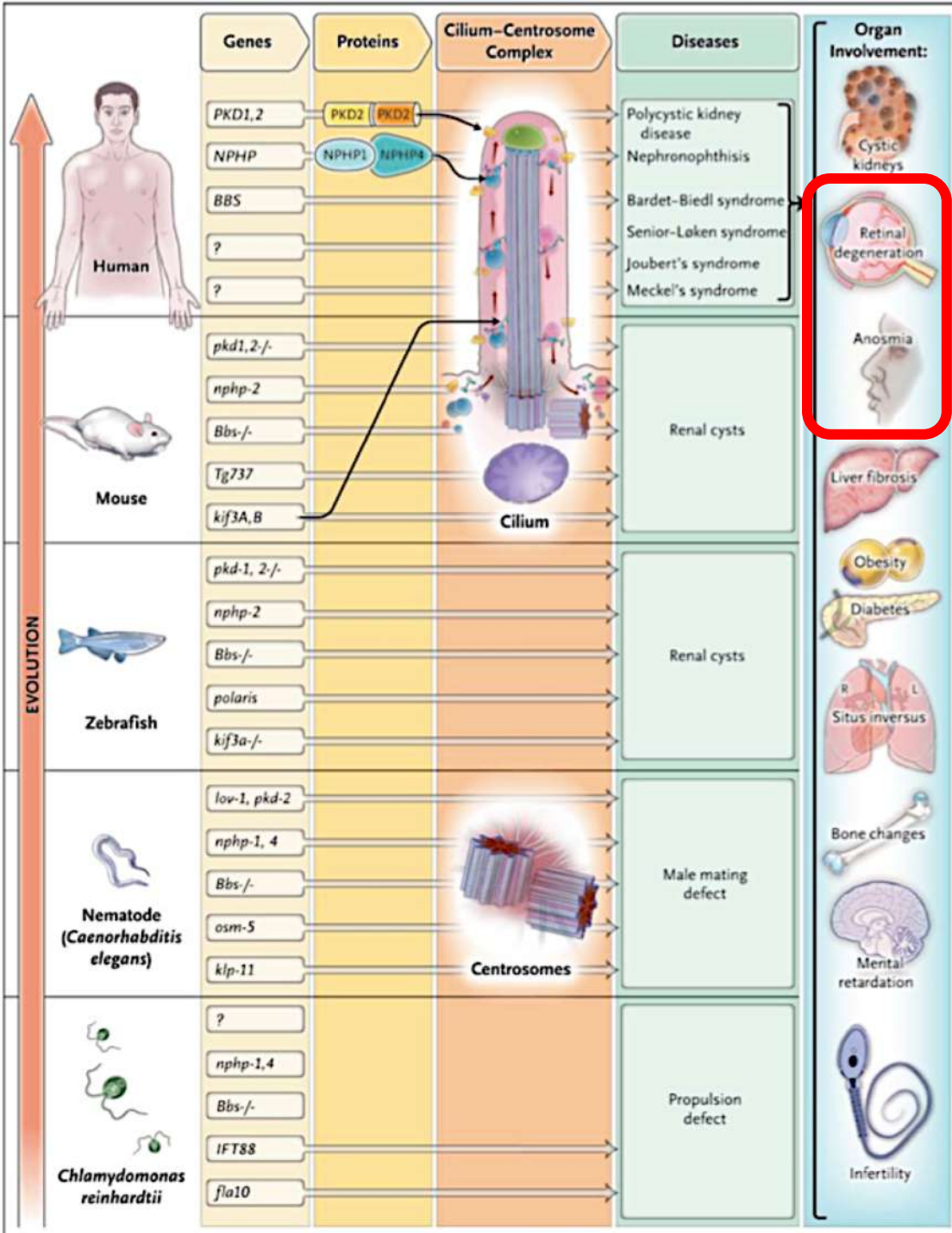
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- A. Ortiz (Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid e Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica). Cilios y cigotogénesis. Nefrología. Vol. XXIV. Número 4. 2004.

Conservación evolutiva de los genes implicados en las ciliopatías

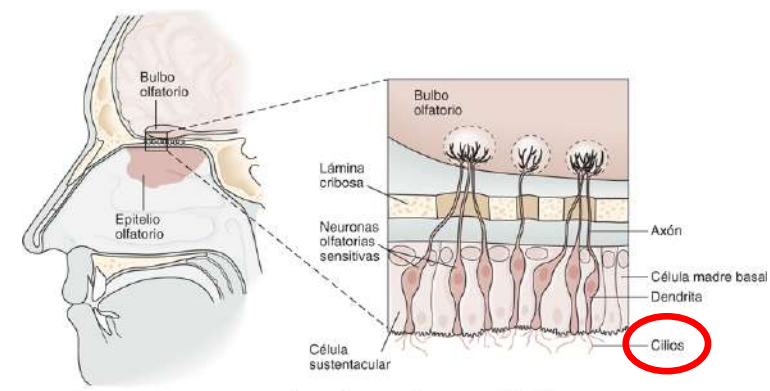
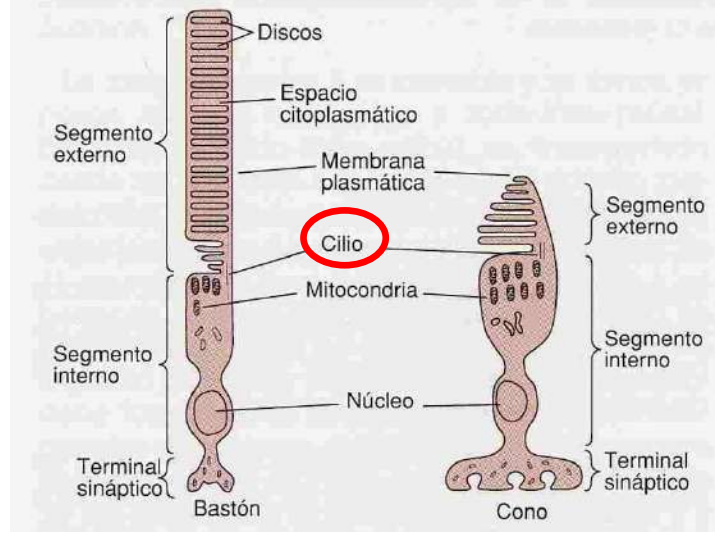
En ocasiones veo cilios...



- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.

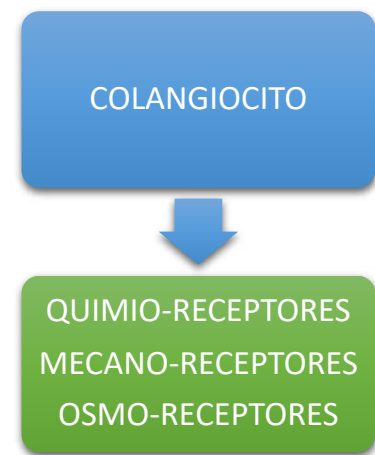
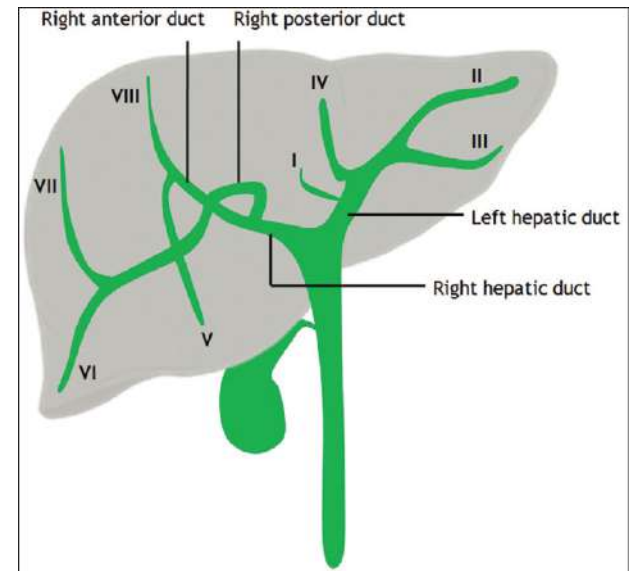
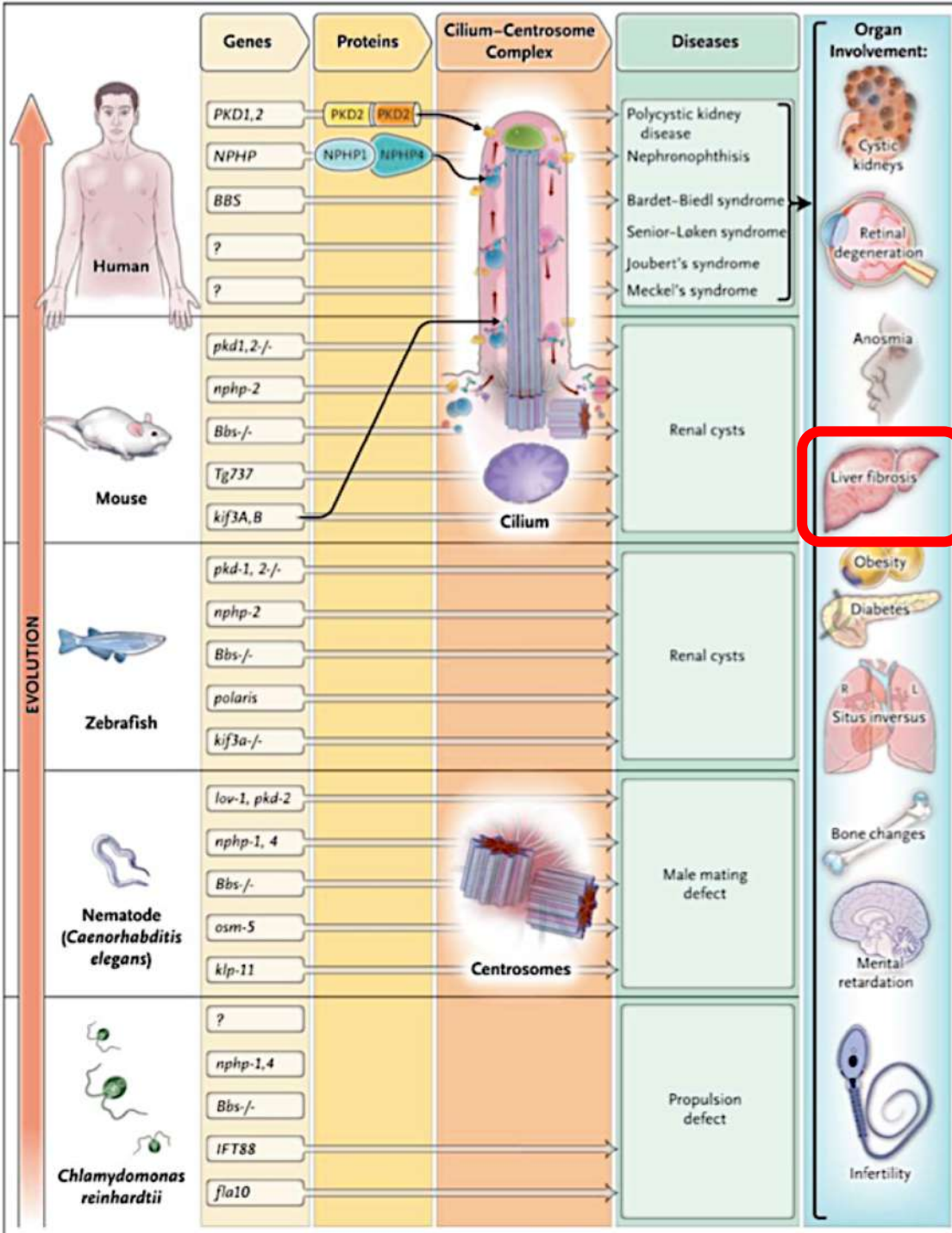


A Morfología de los fotorreceptores

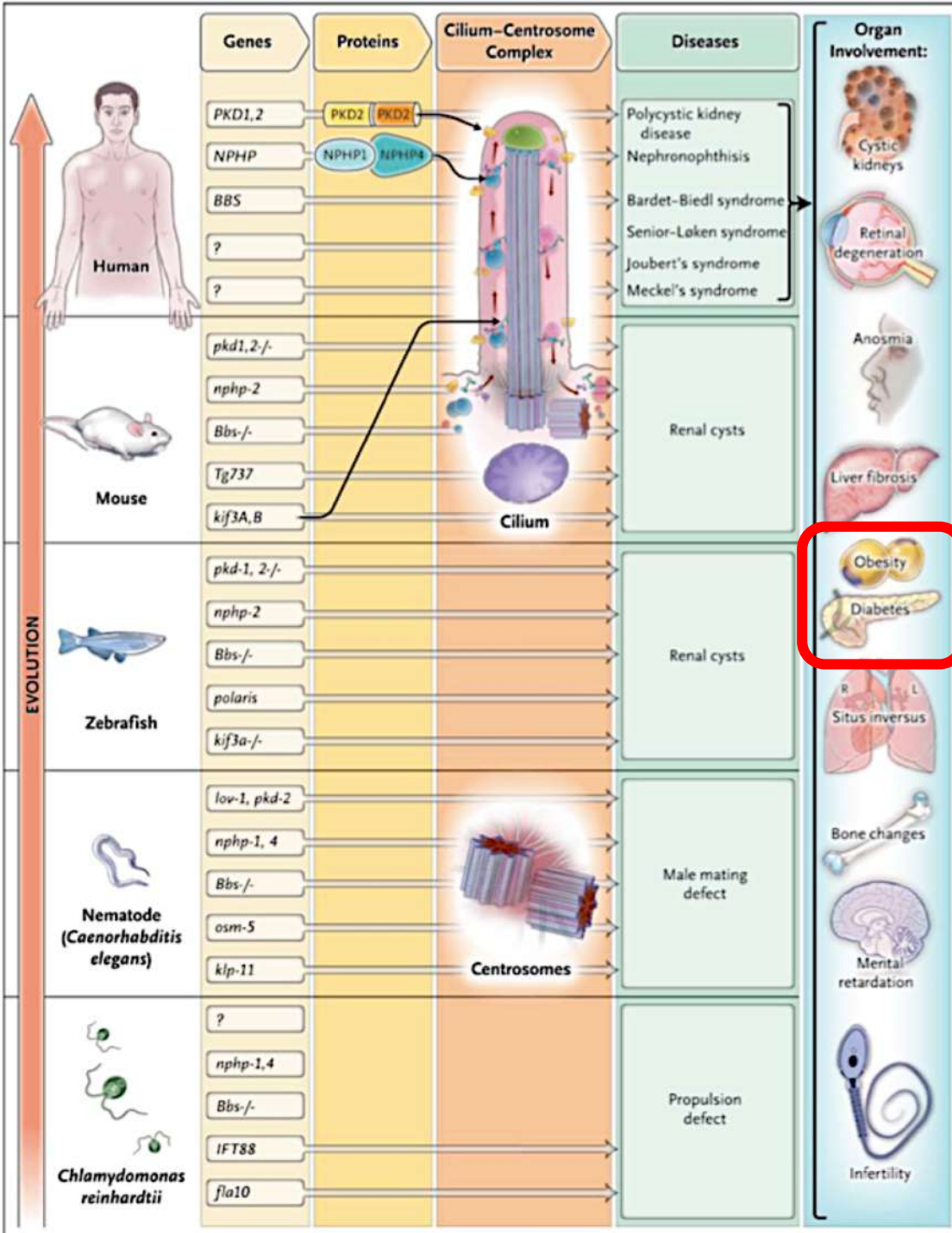


Fuente: Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwyn L. Brooks: *Ganong. Fisiología médica*, 24e: www.accessmedicine.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

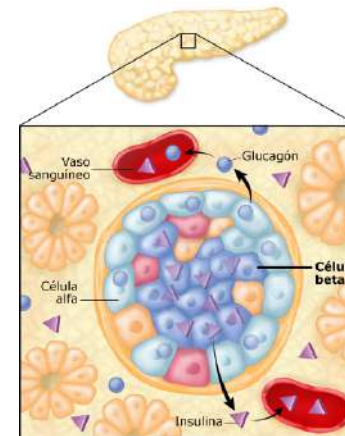
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.



- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Cheung AC, Lorenzo Pisarello MJ, LaRusso NF. Pathobiology of biliary epithelia. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Apr;1864(4 Pt B):1220-1231.

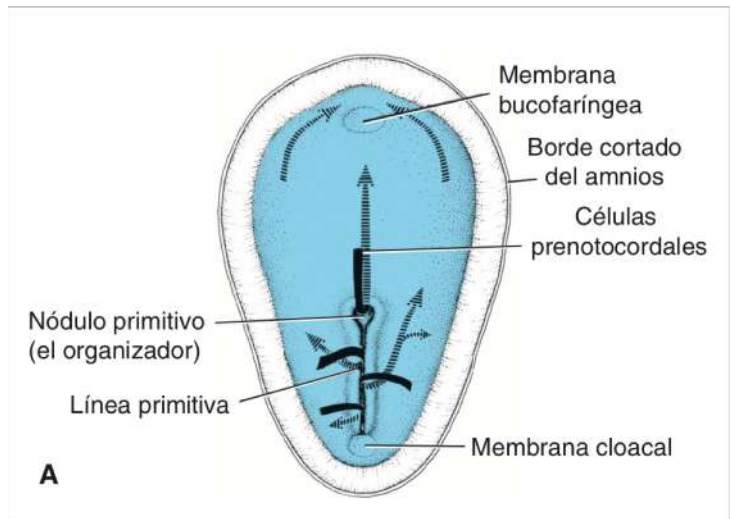
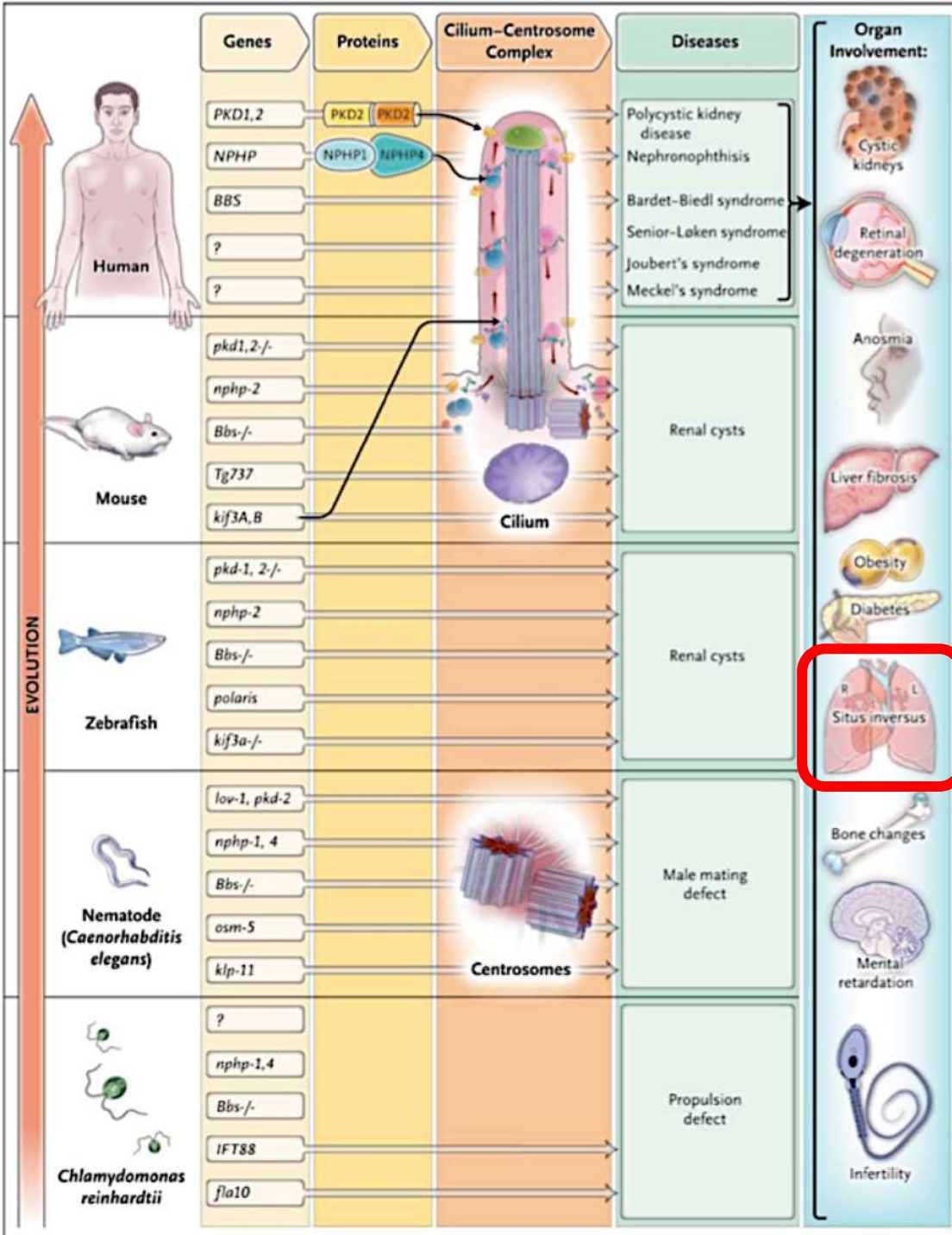


¿Hiperfagia/adipogénesis >>> obesidad?

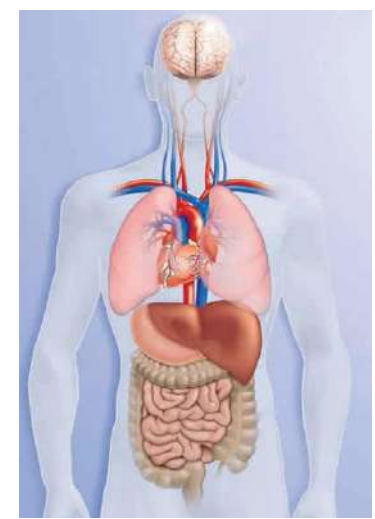


- Anomalías del conducto pancreático.
- Pérdida de células acinares.
- Alteración en la morfogénesis de células beta.
- Disregulación en la liberación de insulina.

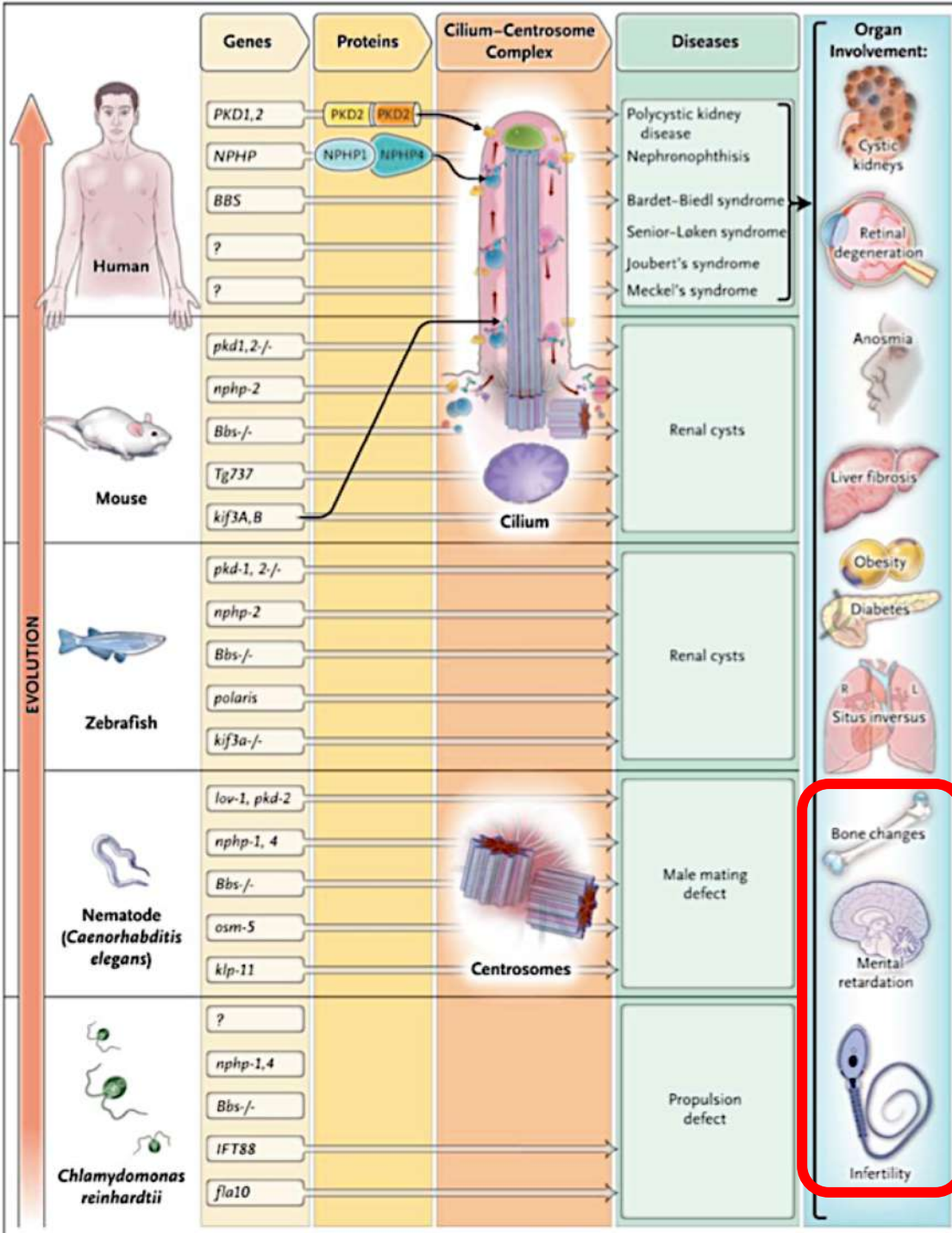
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Volta F, Gerdes JM. The role of primary cilia in obesity and diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2017 Mar;1391(1):71-84.
- Mariman EC, Vink RG, Roumans NJ, Bouwman FG, Stumpel CT2, Aller EE, van Baak MA, Wang P. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. Br J Nutr. 2016 Aug;116(4):576-92.
- Dilorio P, Rittenhouse AR, Bortell R, Jurczyk A. Role of cilia in normal pancreas function and in diseased states. Birth Defects Res C Embryo Today. 2014 Jun;102(2):126-38.



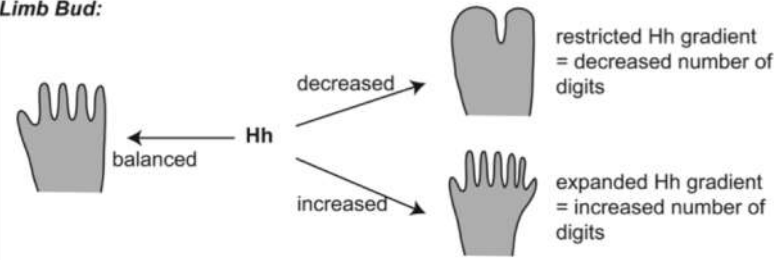
CILIO NODAL



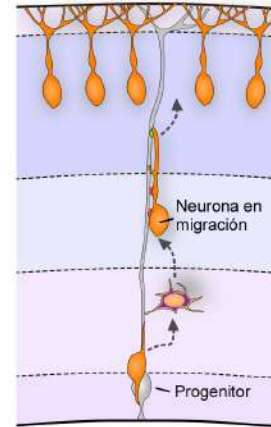
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Dasgupta A, Amack JD. Cilia in vertebrate left-right patterning. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016 Dec 19;371(1710).



Limb Bud:



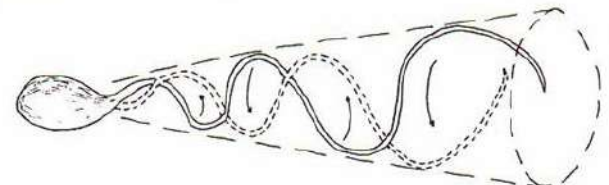
Alteración en vía de señalización Hedgehog



Migración neuronal

Formación del tubo neural

Sinapsis en SNC ya formado



- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Barker AR, Thomas R, Dawe HR. Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton, and central nervous system development. Organogenesis. 2014 Jan 1;10(1):96-107.

Ciliopatías asociadas a un único gen

AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Poliquistosis renal autosómica dominante

Enfermedad de Von Hippel–Lindau

AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Poliquistosis renal autosómica recesiva

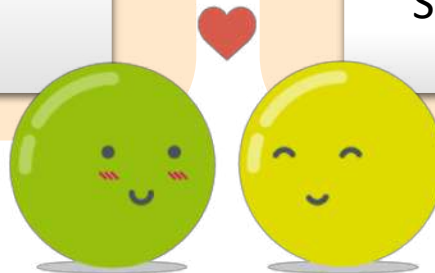
Nefronoptosis

Síndrome de Senior–Løken

Síndrome de Joubert

Síndrome de Meckel

Síndromes de Bardet–Biedl, orofaciodigital y de Jeune



Poliquistosis renal AD (PQRAD)



La enfermedad renal crónica hereditaria **más frecuente**:
incidencia de 1:400-1000 recién nacidos vivos.

PKD1
(cromosoma
16)



Policistina 1
(asociada a
poliquistina 2)

85%

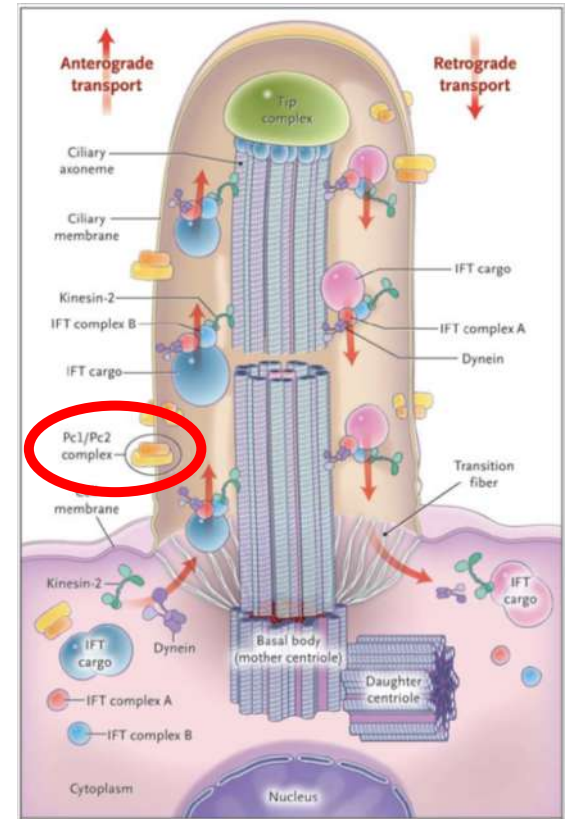
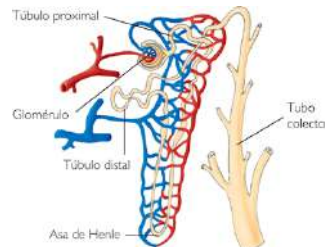
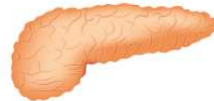
PKD2
(cromosoma
4q21)



Policistina 2 (canal
de calcio)

15%

Dilataciones
quísticas en:



- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Iceta Lizarraga A, Barajas de Frutos D. Enfermedades quísticas renales. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:191-206.
- Pei Y, Watnick T, Bennett WM. Genetics of autosomal dominant polycystic kidney disease and mechanisms of cyst growth. Perrone RD, Raby BA (Ed): UpToDate; 2019. Última revisión de bibliografía: febrero de 2019.

Poliquistosis renal AD (PQRAD)

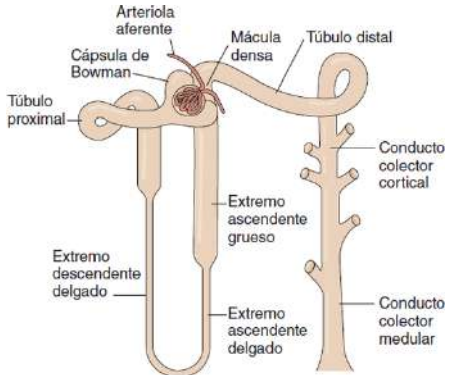


¿Cómo se forman los quistes?

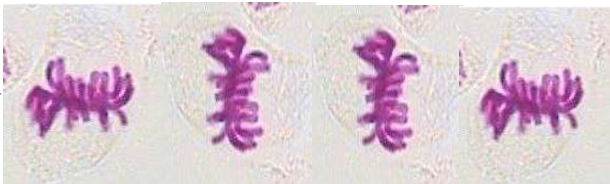
En condiciones normales...



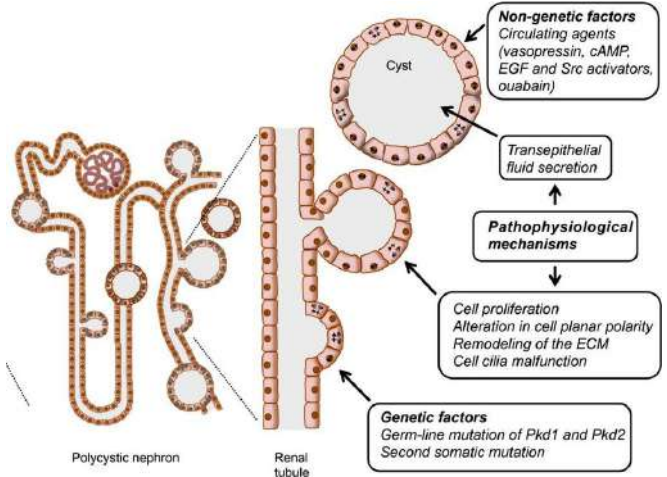
Polarización planar celular



PQRAD
(disminución del flujo de Ca^{2+} intracelular)



Pérdida de la polarización planar celular

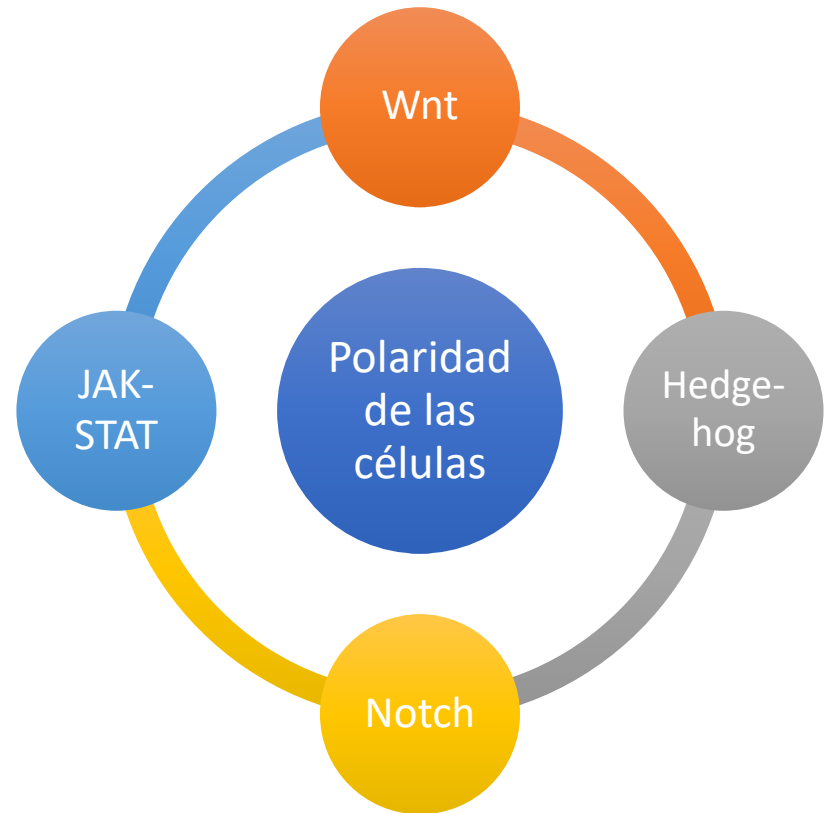
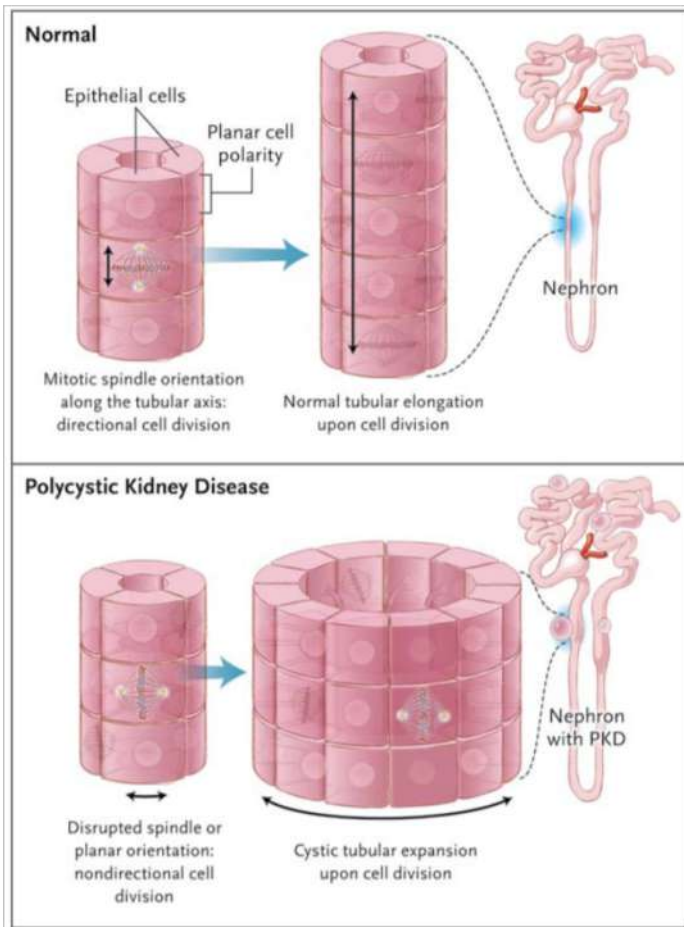


- Pei Y, Watnick T, Bennett WM. Genetics of autosomal dominant polycystic kidney disease and mechanisms of cyst growth. Perrone RD, Raby BA (Ed): UpToDate; 2019. Última revisión de bibliografía: febrero de 2019.

Poliquistosis renal AD (PQRAD)



¿Cómo se forman los quistes?



Poliquistosis renal AD (PQRAD)

Clínica



Hematuria (17%)

Dolor (17%)

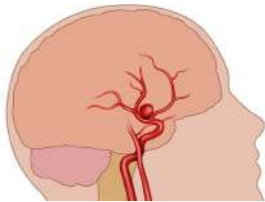
Proteinuria (28%)

HTA (36%) por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

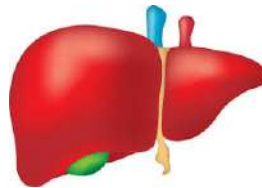
Infección urinaria

Litiasis (29%)

Enfermedad renal crónica



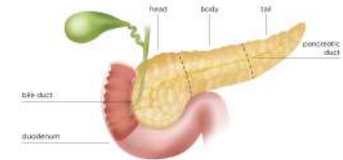
Aneurisma cerebral o en otras localizaciones



Quistes hepáticos
Fibrosis hepática congénita



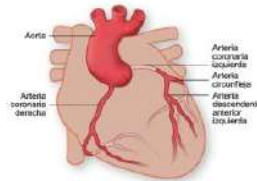
Divertículos en colon



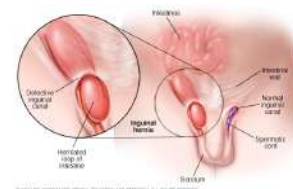
Quistes pancreáticos



Anomalías valvulares
cardiacas (25-30%)



Anomalías coronarias
Hipertrofia VI Derrame pericárdico



Hernia inguinal



Quistes ováricos

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. VI: ventrículo izquierdo

- Coto García E, Fernández Cambor C. Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM. Nefrología Pediátrica: manual práctico. Primera edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 263-268.

Poliquistosis renal AD (PQRAD)

Diagnóstico

Pruebas de imagen

ECOGRAFÍA

Prenatal → hiperecogenicidad.

Postnatal → nefromegalia y macroquistes en médula y corteza:

- 15-39 años: ≥ 3 quistes uni o bilaterales.
- 40-59 años: ≥ 2 quistes en los dos riñones.
- ≥ 60 años: ≥ 4 quistes en cada riñón.



UROGRAFÍA IV

Riñones grandes con deformidad calicial alrededor de macroquistes No se realiza.



RM y TC

Más sensibles (quistes 2-3 mm)



- Coto García E, Fernández Cambor C. Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM. Nefrología Pediátrica: manual práctico. Primera edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 263-268.
- Imágenes extraídas de un póster: Bernués E, Lavilla FJ. Poliquistosis renal autosómica dominante. A propósito de un caso. Universidad de Navarra, 2014.

Poliquistosis renal AD (PQRAD)

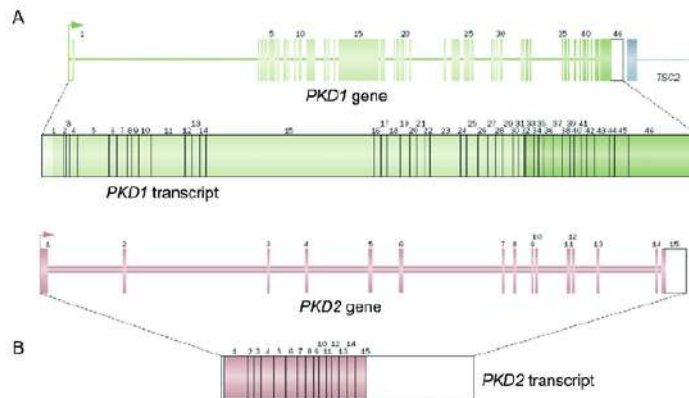
Diagnóstico

Pruebas de imagen

Si en los descendientes de una persona con PQRAD no se objetivan quistes a los 20-25 años en TC o 30-35 en ecografía: **se puede descartar la enfermedad.**



Genético



Prenatal



Si formas graves

Poliquistosis renal AD (PQRAD)

Tratamiento



Varios fármacos en fase experimental (no en edad pediátrica)

Antagonistas de receptores V2 de vasopresina, restricción de cafeína, amilorida, somatostatina, inhibidores de receptores de tirosinquinasa, inhibidores de la proliferación celular (rapamicina, metilprednisolona, lovastatina, taxol)...

En general: sintomático

HTA	ERC	ITU	Dolor	Rotura de quiste	Litiasis	Aneurismas	Infección de quiste hepático	Patología valvular cardiaca
IECA ± ARA II	Manejo de trast. metabólicos	Tratamiento antibiótico (cotrimoxazol, quinolonas)	Analgesia	Reposo e hidratación. Si grave: embolización o nefrectomía	Hidratación y citrato potásico si precisa como prevención.	<ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos y < 7-10 mm: controles con TC o RM. Sintomáticos o > 7-10 mm: corrección quirúrgica. 	Quinolona ± drenaje percutáneo o quirúrgico. Quistes múltiples masivos con complicaciones: resección parcial hepática.	Igual a los de otra etiología

- Coto García E, Fernández Cambor C. Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM. Nefrología Pediátrica: manual práctico. Primera edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 263-268.

Poliquistosis renal AD (PQRAD)

Pronóstico

En edad pediátrica: asintomáticos con FG normal o aumentado.

ERC a partir de la tercera década.
ERC terminal entre los 55 y 75 años.

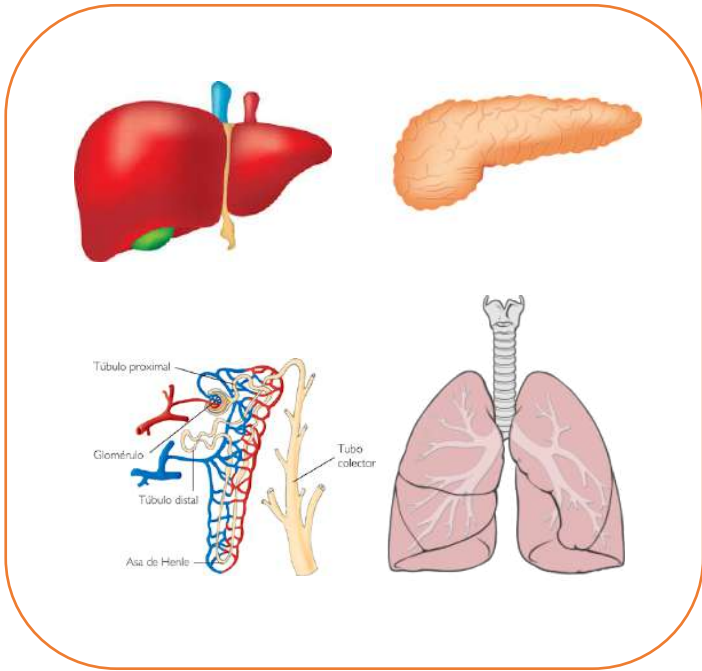
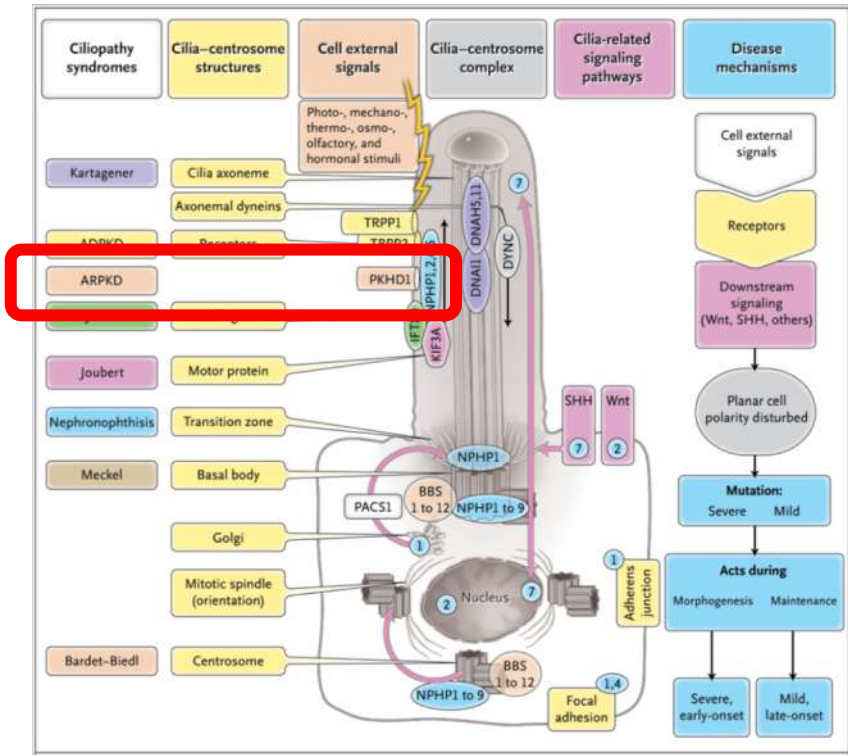
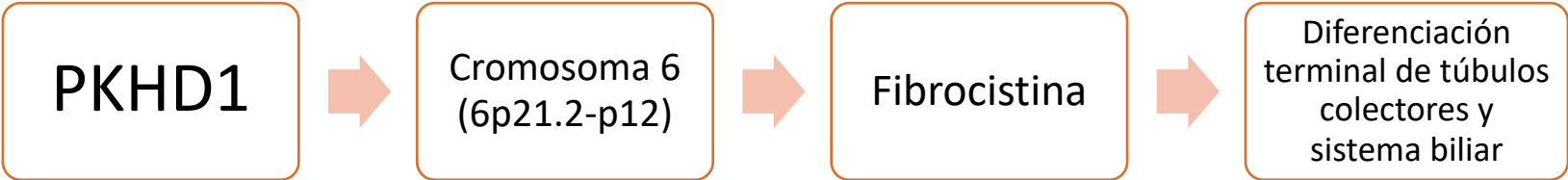
Factores de riesgo de progresión:
nefromegalia precoz, 10 o más quistes antes de los 12 años e HTA



- Coto García E, Fernández Cambolor C. Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM. Nefrología Pediátrica: manual práctico. Primera edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 263-268.
- Pei Y, Watnick T, Bennett WM. Genetics of autosomal dominant polycystic kidney disease and mechanisms of cyst growth. Perrone RD, Raby BA (Ed): UpToDate; 2019. Última revisión de bibliografía: febrero de 2019.

Poliquistosis renal AR (PQRAR)

Incidencia: 1:20.000-40.000 recién nacidos vivos.



- Coto García E, Fernández Cambor C. Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM. Nefrología Pediátrica: manual práctico. Primera edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 263-268.
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Niaudet P. Autosomal recessive polycystic kidney disease in children. Mattoo TK (Ed). UpToDate; 2019. Última revisión de bibliografía: febrero 2019.

Poliquistosis renal AR (PQRAR)

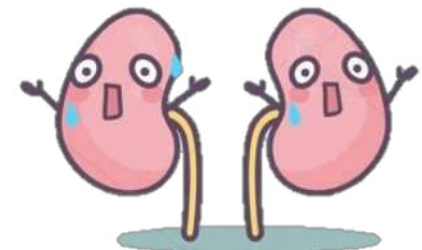
Clínica

Casos más graves:
SÍNDROME DE POTTER

Oligoamnios agudo e
hipoplasia pulmonar

Mortalidad 30-50%, relacionada con la
afectación pulmonar y no con la
disfunción renal

ERC	Supervivencia renal hasta inicio de tratamiento sustitutivo: 86% a los 5 años, 71% a los 10, 56-77% a los 15 y 42-67% a los 20.
Retraso en el crecimiento	23-25%
HTA	50-70%. Aparece <18 años. Difícil control. Mejora con la edad aunque empeore el FG.
ITU	18.5-30%. Mujeres.
HipoNa	6-26%
Trastornos de la acidificación	Contribuyen a la nefrocalcinosis
HTPortal	15-46% (aumenta con la edad). Hiperesplenismo, pancitopenia. HDA.
Otros	Colangitis, enfermedad de Caroli, aneurismas cerebrales, colangiocarcinoma



- Coto García E, Fernández Cambor C. Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM. Nefrología Pediátrica: manual práctico. Primera edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 263-268.

Poliquistosis renal AR (PQRAR)

Diagnóstico

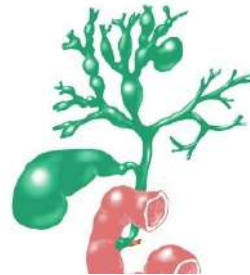


Genética molecular: 80-85% de diagnósticos. Complicado el diagnóstico directo por tamaño del gen y las múltiples mutaciones descritas

ECOGRAFÍA



- Riñones grandes.
- Hiperecogénicos.
- Múltiples quistes < 15-20 mm.
- Pérdida de la diferenciación corticomedular.



- Dilatación de vía biliar intrahepática.
- Hepatomegalia.
- Aumento difuso de la ecogenicidad.
- HTPortal.

RM y TC

Microquistes y túbulos distales dilatados.

BIOPSIA

No se realiza.

UROGRAFÍA iv

No se realiza.

- Coto García E, Fernández Cambler C. Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM. Nefrología Pediátrica: manual práctico. Primera edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 263-268.
- Niaudet P. Autosomal recessive polycystic kidney disease in children. Mattoo TK (Ed). UpToDate; 2019. Última revisión de bibliografía: febrero 2019.

Poliquistosis renal AR (PQRAR)

Tratamiento

No tratamiento específico:
igual que PQRAD.
¡Valoración nutricional!



Pronóstico

Supervivencia de niños a 1 y 10 años: 85-82%
respectivamente

Nefronoptisis

Causa genética más frecuente de enfermedad renal terminal en la infancia (10% de IRT en niños de Europa).

Incidencia 0.5-1:100.000 recién nacidos vivos (Europa: 1/60.000)

Mutaciones en 11 genes distintos

NPHP 1 (cromosoma 2q13): nefrocistina 1
20-40% de los casos.
NEFRONOPTISIS JUVENIL

NPHP 2 (cromosoma 9q31): inversina
NEFRONOPTISIS INFANTIL

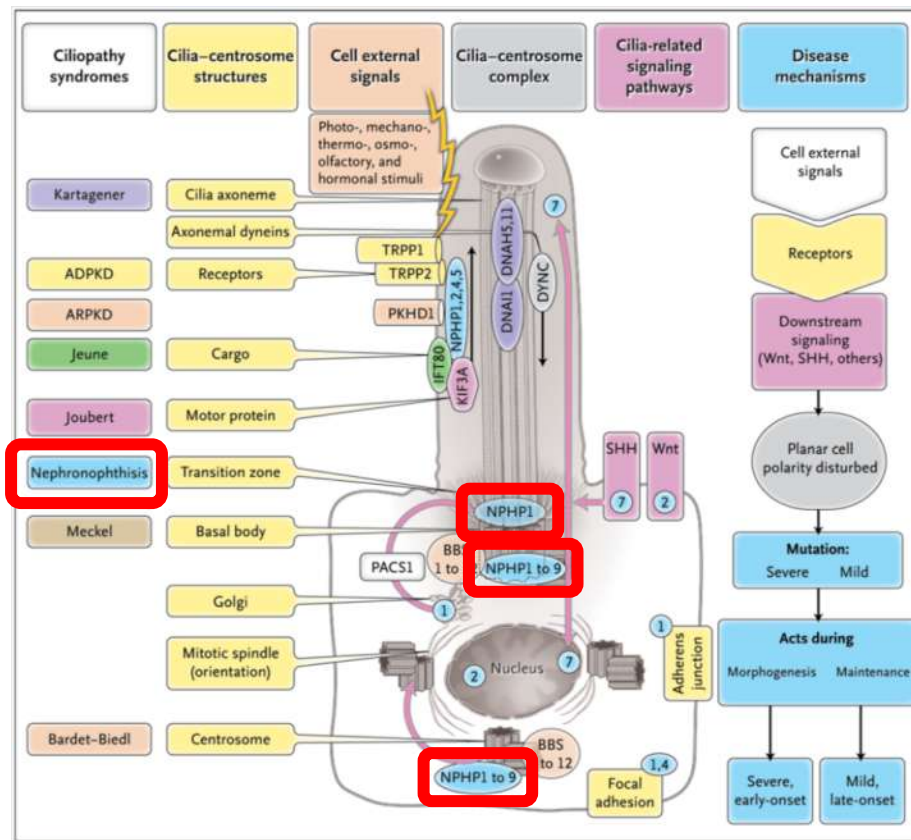
NPHP 3 (cromosoma 3q22)

NPHP 4 (cromosoma 1p36): nefrocistina 4
nefrorretinina

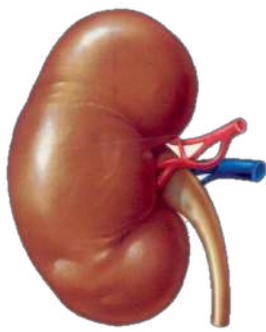
NPHP 5: nefrocistina 5
Degeneración retiniana grave + ceguera

NPHP 6. Degeneración retiniana y ceguera
precoz. Amaurosis de Leber sin afectación renal

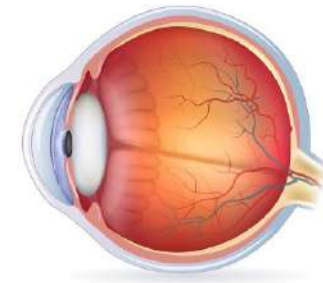
NPHP 7, 8, 9, 10 y 11



- Coto García E, Fernández Cambor C. Poliquistosis renal autosómica dominante y recesiva. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM. Nefrología Pediátrica: manual práctico. Primera edición. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 263-268.
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.



Nefronoptosis



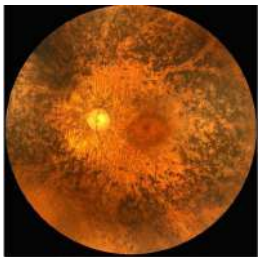
Clínica

Poliuria y polidipsia con FG normal (incapacidad de concentración)

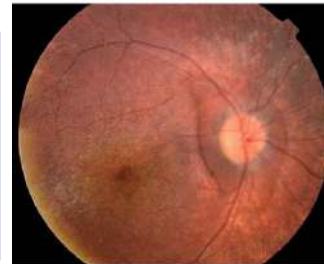
Retraso del crecimiento (hipovolemia, hipoNa)

IR terminal: 12-13 años

* Forma infantil con HTA grave → IRT 2 años



RETINITIS PIGMENTARIA o degeneración tapetoretiniana (Sd. Senior-Loken)



Amaurosis congénita de Leber

Diagnóstico

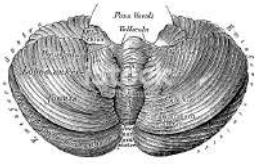
- **Con frecuencia el diagnóstico se realiza con enfermedad renal crónica establecida.**
- 1º Eco normal (a veces hiperecogenicidad cortical y mala diferenciación corticomedular) >>> **Quistes en unión corticomedular, riñones normales o hipoplásicos (≠ PQR).**
- Genética ± biopsia

Tratamiento

- **Sintomático de ERC.**
- ¿Antagonista del receptor V2 de la vasopresina?

Herencia AR

Síndrome de Joubert



Atrofia vermis cerebeloso: ataxia



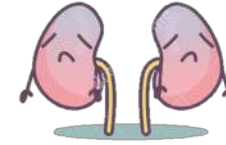
Polidactilia



Hipotonía



Retraso psicomotor



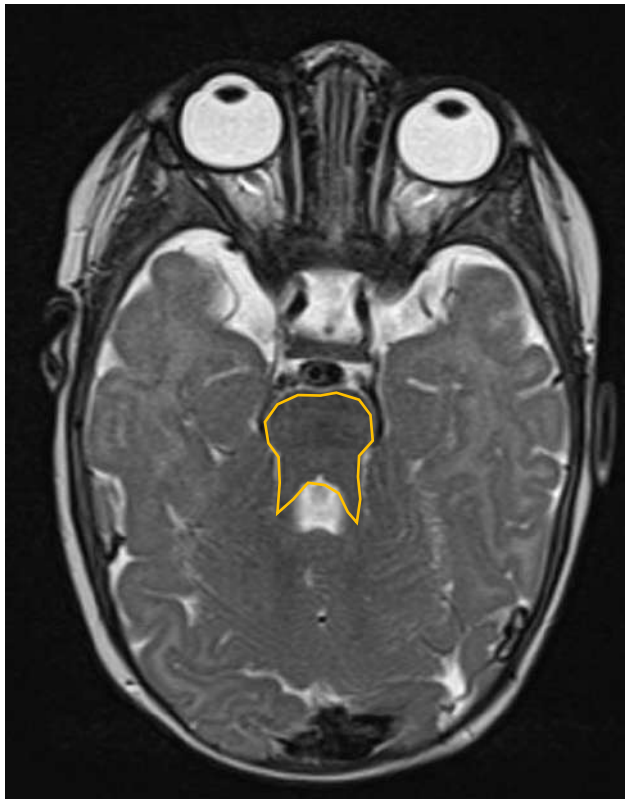
Nefronoptisis (1/4)



Apraxia oculomotora

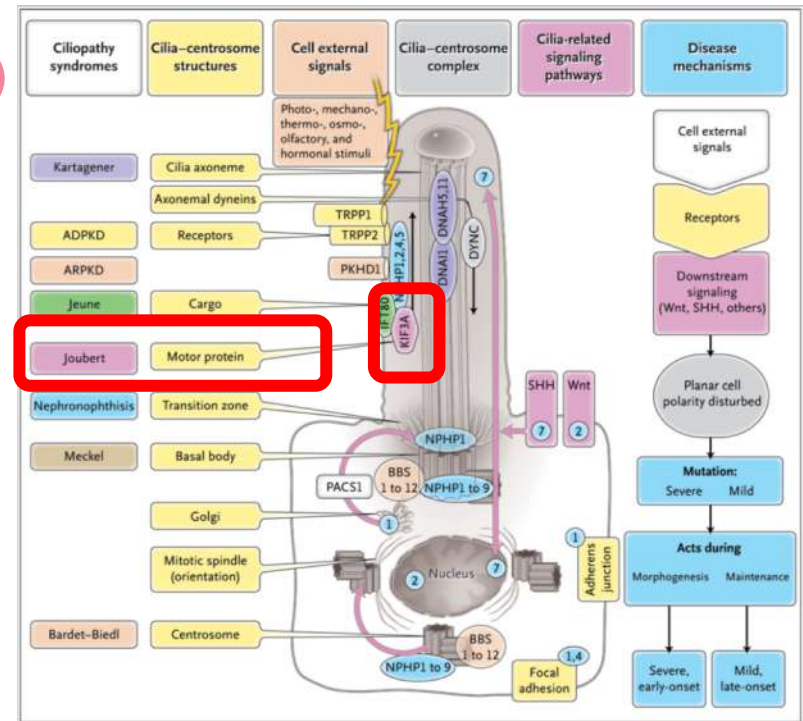


Coloboma retiniano



KIF3A (kinesina anterógrada)

Signo radiológico del diente molar



- Niaudet P. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of nephronophthisis. Mattoo TK, Perrone RD (Ed): UpToDate; 2019. Última revisión de bibliografía: febrero 2019.
- Hardee I, Soldatos A, Davids M, Vilboux T, Toro C, David KL. Defective ciliogenesis in INPP5E-related Joubert syndrome. Am J Med Genet A. 2017 Dec;173(12):3231-3237.
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.

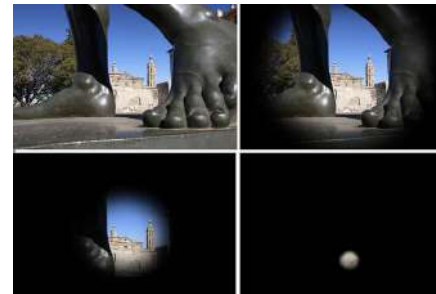
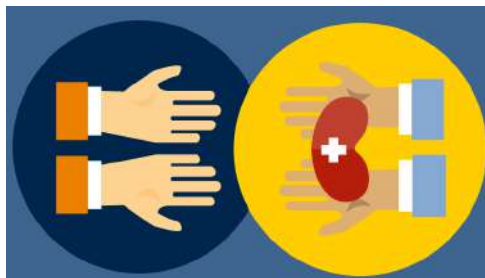
Resolución del caso...



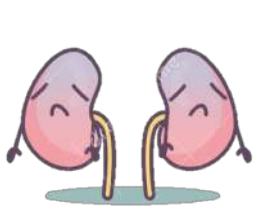
Síndrome
de
Bardet-
Biedl

Trasplante renal de donante
cadáver por ERC grado 5T a los
10 años.

Pérdida progresiva de la visión
(minusvalía 85%, apoyo en
ONCE).



Síndrome de Bardet-Biedl



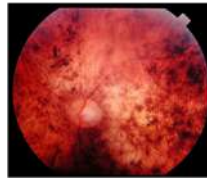
- CAKUT
- Poliquistosis renal >> ERC



- Estenosis valvular
- DAP, CIA, CIV
- Cardiomiopatías



Déficit intelectual



Distrofia retiniana



Polidactilia postaxial



Obesidad DM



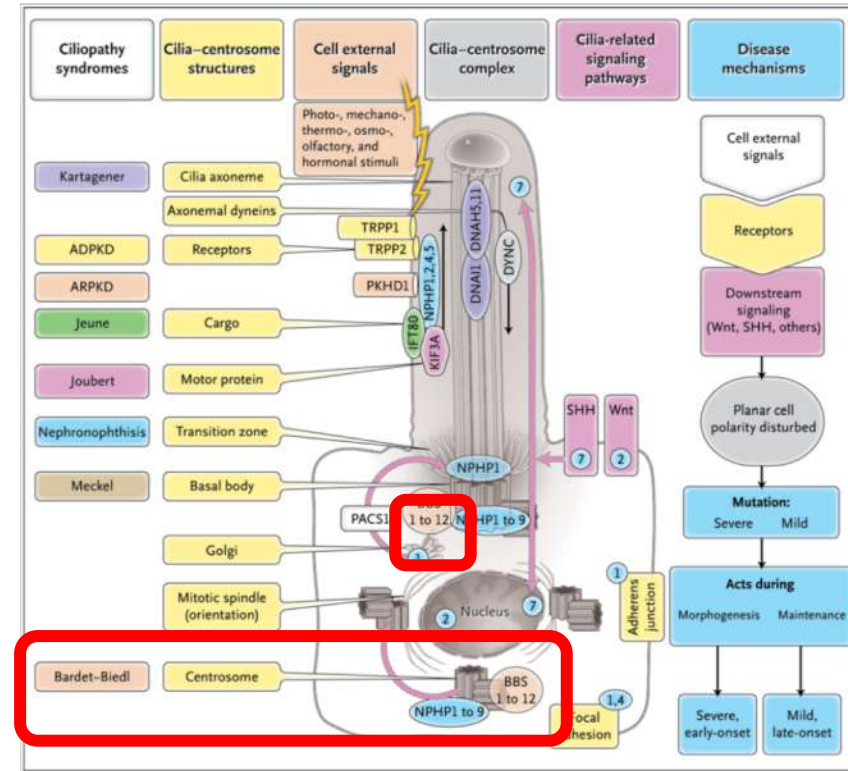
Hipogonadismo ♂
Infertilidad



Asma

Herencia AR

BBS1-BBS12, MKS1, NPHP6/CEP290, SDCCAG8 y SEPT7



- Bichet DG. Clinical manifestations and causes of nephrogenic diabetes insipidus. Stems RH (Ed). UpToDate; 2019. Última revisión de bibliografía: febrero 2019.
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43.
- Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet. 2013 Jan;21(1):8-13.
- Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. Journal of Medical Genetics 1999;36:437-446.

Experiencia en nuestro hospital (desde 2014 hasta marzo 2019)



PQRAD (25 pacientes)

- Actualmente en seguimiento en nuestra consulta de Nefrología pediátrica: 21/25
- Ecos renales prenatales alteradas: 3/25
- AF de PQR: 24/25
- ERCT: 0/19
- Genética al paciente (6/25):
 - 5/25: PKD1 (1 de novo)
 - 1/25: PKD2.

PQRAR (7 pacientes)

- Actualmente en seguimiento en nuestra consulta de Nefrología pediátrica: 4/7
- Trasplante renal: 2/7
- Situación de pretrasplante: 1/7
- Afectación hepática: 4/7
- Genética al paciente:
 - 3/7: doble mutación en heterocigosis de PKHD1.
 - 2/7: mutación en región promotora PMM2 (hiperinsulinismo + PQR)

Nefronoptosis (1 paciente)

- Dos variantes en heterocigosis en el gen IFT122 (diplasia craneoectodérmica)
- ERC estadio 2
- HTPortal (fibrosis hepática)

Síndrome de Bardet-Biedl (2)

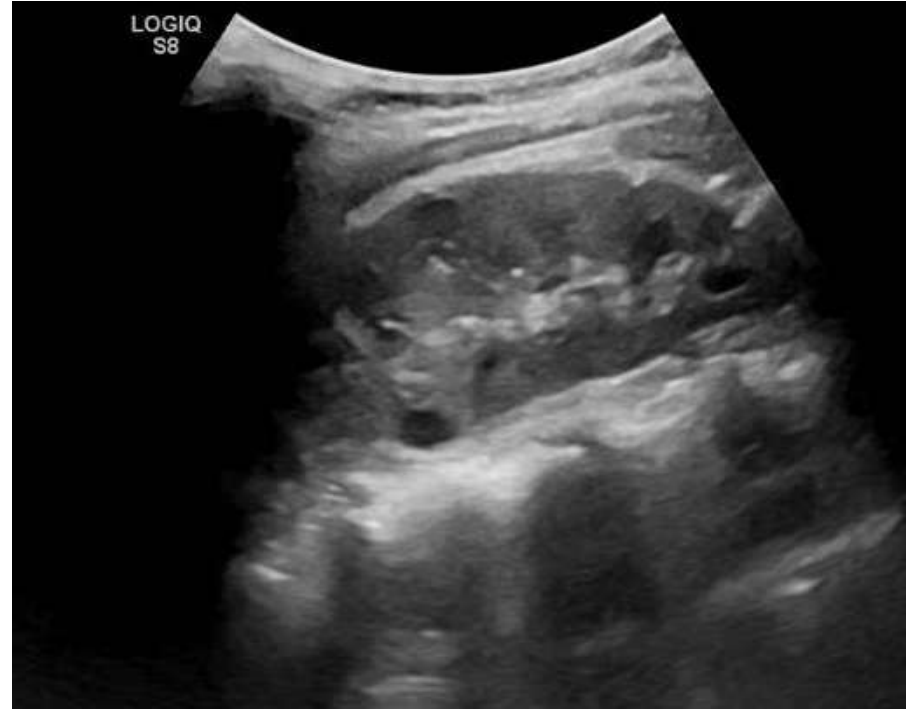
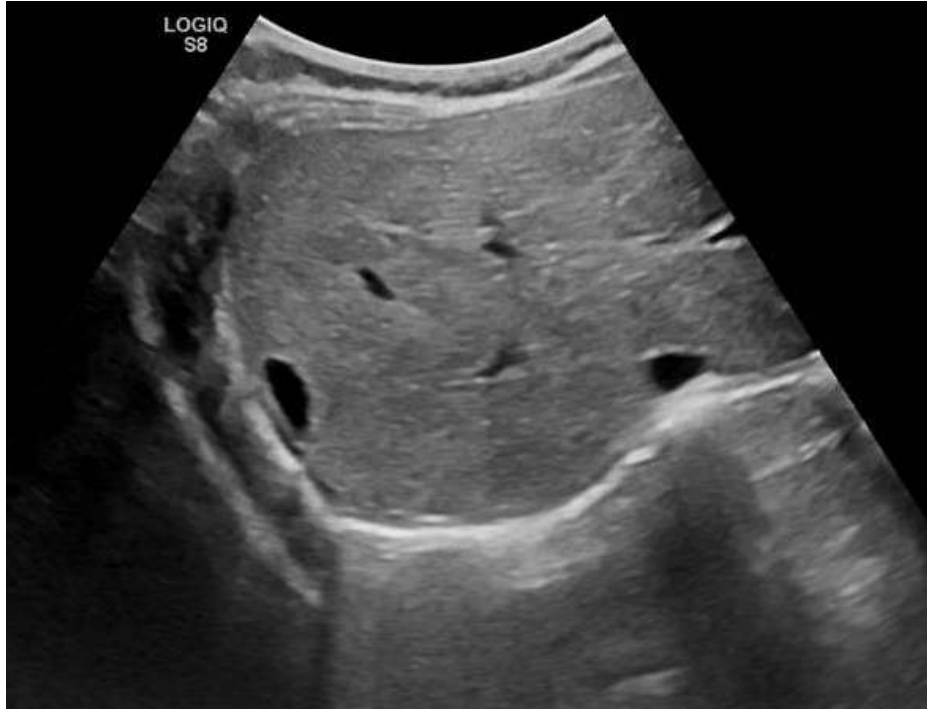
- Afectación renal en la actualidad: 1/2
- Mutación BBS10 (caso clínico) y BBS1.

Síndrome de Joubert (1)

- No afectación renal en la actualidad.
- Mutación gen TCTN1.



Quistes renales: PQRAD



Quistes renales y hepáticos: PQRAR

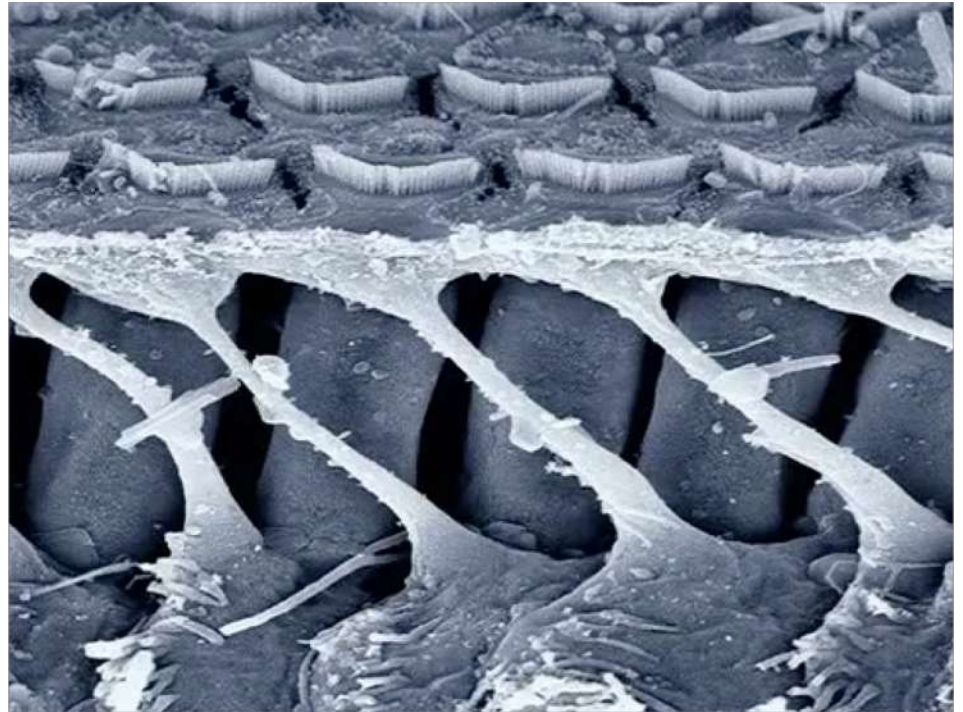


Pérdida de la diferenciación corticomedular:
NEFRONOPTISIS

Conclusiones



Las ciliopatías (afección del cilio primario o sensitivo) condicionan enfermedades poco frecuentes pero con una gran variedad de manifestaciones clínicas.



Solo teniendo una visión global del paciente a lo largo de su seguimiento seremos capaces de sospecharlas.



Muchas gracias