

## Caracterización Clínica, Genética y Epidemiológica de las Enfermedades Quísticas Renales en el Municipio Quivicán

Clinical, genetic and epidemiologic characterization of renal cystic diseases in Quivicán municipality

Félix Ramiro Rodríguez Aráñega,<sup>I</sup> Paulina Araceli Lantigua Cruz,<sup>II</sup> Roberto Lardoeyt Ferrer,<sup>III</sup> José M. Dávalos Iglesias<sup>IV</sup>

### Resumen

Se realizó un estudio observacional, transversal, que incluyó a 44 individuos del municipio Quivicán, Provincia La Habana, con diagnóstico de quiste renal o de enfermedad genética que cursa con ellos, y a sus familiares de primer grado. Se realizó ultrasonido abdominal a 208 individuos, se confirmó la presencia de quistes renales en 54 casos, a los cuales se les realizó examen físico general y se les indicó estudios complementarios de sangre y orina. La investigación permitió estudiar al 58,1% de los familiares en riesgo; identificar 10 familias con alto riesgo de recurrencia de quistes renales, todas con diagnóstico de enfermedad poliquística renal y en una de ellas coincidiendo el diagnóstico de enfermedad renal quística medular, ambas con herencia autosómica dominante; así como, describir las principales características clínicas, genéticas y epidemiológicas de las enfermedades quísticas renales en el municipio Quivicán. Se detectaron además 18 nuevos casos, de ellos 11 con algún grado de afectación de la función renal.

**Palabras clave:** Enfermedades quísticas renales, quiste renal, enfermedad poliquística renal.

### Abstract

An observational, descriptive, transverse study was carried out; which included 44 individuals of the Quivicán municipality with diagnosis of renal cyst or a genetic disease associated with them and their first degree relatives. Abdominal ultrasound was done to 208 individuals, confirming the presence of renal cysts in 54 cases that received a general physical exam and were indicated blood and urine complementary studies.

The investigation allowed to study 58,1% of the relatives in risk and identifying 10 families with high risk of renal cysts recurrence, all of them with diagnosis of polycystic kidney disease and in one of them coinciding with the diagnosis of medullar polycystic renal disease, both with dominant autosomic inheritance. It was also possible to describe the main clinical, genetic and epidemiologic characteristics of the renal cystic disease in the Quivicán municipality detecting 18 new cases, 11 of them having some degree of influence on the renal function.

**Keywords:** kidney cystic disease, kidney cystic, polycystic kidney disease.

### Introducción

Los Quistes Renales (QR) están presentes en un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades, y cursan con diferentes cuadros clínicos, pronóstico, estudios y tratamientos. Estas anomalías estructurales renales quísticas son hallazgos frecuentes en estudios como: Tomografía Axial Computadorizada, Resonan-

cia Magnética Nuclear (RMN), Ultrasonido (US); y postmortem.<sup>1</sup>

Se calcula que existen QR en un 50 % de la población adulta. Muchas de estas lesiones son asintomáticas, pero en otras ocasiones están asociadas con enfermedades de una alta morbimortalidad, elevado costo económico y social, que desarrollan insuficiencia renal crónica (IRC) lo cual lleva a los

<sup>I</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Provincia La Habana, Cuba. E-mail: felixrodriguez@infomed.sld.cu.

<sup>II</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Profesor Titular. Instituto de Nefrología.

pacientes a un deterioro progresivo de la calidad de vida con diálisis, hemodiálisis y hasta trasplantes renales, necesitando atención médica especializada sistemática. En la mayoría de estos casos cuando son diagnosticados como enfermos, ya han transmitido el gen a su descendencia.<sup>2,3</sup>

En el año 2003, como resultado del estudio psicosocial de las personas con discapacidad se constató que el municipio Quivicán tenía una tasa de IRC (con criterios de diálisis) de 2,47 x 10 000 habitantes, superior a la media de la provincia La Habana (1,29 x 10 000 habitantes), a la media nacional (1,62 x 10 000 habitantes) e incluso mayor que la de cualquier provincia del país incluyendo al municipio especial. También se detectó que el 50% de estos pacientes tenían QR. Esto motivó la caracterización clínica, genética y epidemiológica de las enfermedades quísticas renales en el municipio Quivicán, facilitando el diagnóstico prenatal o presintomático en los casos que procedan, así como, un asesoramiento genético más preciso y medidas que retrasen la evolución de la enfermedad y de sus complicaciones.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, en individuos con QR o enfermedades genéticas que cursan con quistes renales, y sus familiares de 1<sup>er</sup> grado en el período comprendido entre agosto 2008 - enero 2010. Esta investigación se llevó a cabo respetando los principios bioéticos universalmente aceptados y con la aprobación del Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica.

El universo de estudio estuvo conformado por 44 personas, con diagnóstico anterior a diciembre del 2009 de quistes renales o de enfermedades genéticas que cursan con ellos, que residen en el municipio Quivicán, reportados en la historia clínica familiar de los consultorios médicos de la familia y de los registros municipales de las consultas de Genética Comunitaria, Urología y Medicina Interna, y que cumplieron con los criterios de inclusión a la investigación.

Se visitaron todas las personas del municipio Quivicán con QR y/o enfermedad genética que cursa con QR, se les solicitó su consentimiento informado por escrito, se les realizó interrogatorio, examen físico, se revisaron sus historias clínicas y se confeccionó el árbol genealógico.

Para la detección de los casos nuevos se desarrolló un estudio en cascada partiendo de los casos prevalentes, mediante el diagnóstico ultrasonográfico positivo de QR en familiar de 1<sup>er</sup> grado, aparentemente sano, de un paciente con QR. En los menores de edad sólo se realizó la pesquisa por US si presentaban síntomas previos y su padre o tutor daba su consentimiento.

La clasificación etiológica de los quistes renales se realizó según la clasificación propuesta por Duran.<sup>4</sup>

Se determinó la probabilidad de recurrencia de los quistes renales en la familia sobre la base del conocimiento de la variante clínica, su mecanismo causal, y la experiencia referida en la literatura y se identificaron las familias con riesgo genético incrementado de padecer quistes renales.

Se confeccionaron instrumentos de recolección de datos que recogieron las variables de interés clínico, genético y epidemiológico de los individuos identificados con QR, y de sus familiares de primer grado disponibles.

Se tomó la tensión arterial usando esfigmomanómetro aneroide, se consideraron hipertensos los individuos que cumplieron con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud,<sup>5</sup> los diagnosticados como tal o los que tuvieron antecedentes de crisis hipertensiva.

Se realizó US abdominal a los casos prevalentes vivos para confirmar la presencia de los quistes renales y sus características, así como estudios complementarios de sangre y orina; en los casos incidentes se procedió igual que con los propósitos. En los menores de edad sólo se indicaron complementarios de sangre y orina si presentaban síntomas previos, con consentimiento del padre o tutor.

Para determinar la afectación de la función renal se realizó el cálculo de filtrado glomerular (FG) a partir del aclaramiento de creatinina según género y edad, por la fórmula de Cockcroft Galt.<sup>6</sup>

$$\text{Cockcroft Galt} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso/creatinina} \times 72$$

En la mujer este resultado se multiplicó por 0,85.

## Resultados

De los 44 individuos con quistes renales o enfermedad genética hereditaria que puede cursar con ellos, 38 (86,3%) tenían diagnosticados quistes renales y 6 (13,6%) el diagnóstico de enfermedad quística medular autosómica dominante (MCKD), sin quistes renales; 32 (72,7%) de ellos estaban vivos al momento de la investigación.

Con la confección de los árboles genealógicos se pudo determinar que estos casos prevalentes pertenecían a 33 familias, que en su conjunto estaban integradas por 1 609 personas, y que de estas últimas, 358 (22,2%) eran familiares de 1<sup>er</sup> grado de pacientes con quistes renales o enfermedad genética que cursa con los mismos.

La realización de US abdominal a los 358 familiares de 1<sup>er</sup> grado de casos prevalentes en busca de casos incidentes y de posibles patrones de herencia que orientaran en el diagnóstico etiológico de los quistes renales no fue posible en 194 (54,1%) de ellos.

En la tabla 1 se describen las causas que impidieron el estudio del 100% de los familiares de 1<sup>er</sup> grado de casos prevalentes. Resalta entre ellas la existencia de 81 individuos ya fallecidos (22,6%), en los cuales no se recogió antecedente patológico personal (APP) de interés durante la confección del árbol genealógico, y/o no existía historia clínica personal.

El estudio abarcó 208 individuos, distribuidos en 44 casos prevalentes y 164 familiares de 1<sup>er</sup> grado de casos prevalentes que dieron su consentimiento informado por escrito. La realización de US abdominal en estos últimos y la revisión de sus historias clínicas permitió detectar 16 casos incidentes de QR, o sea individuos que hasta ese momento no sabían que tenían QR. En los individuos estudiados por US e historia clínica se confirmó la presencia de quistes renales en 54 de ellos.

Se pudo determinar por criterios ultrasonográficos, que en 23 (69,7%) de las familias estudiadas la afección renal se debía a la presencia de quiste simple (QS) y con ello la existencia de un bajo riesgo de recurrencia de los QR en dichas familias. En 9 familias se concluyó el diagnóstico de enfermedad poliquística renal autosómica dominante (EPR AD), demostrando su herencia mendeliana y las características típicas de los QR. En una familia se identificaron 13 individuos con MCKD, 4 con EPR AD y 2 con QS.

En la tabla 2 se hace un resumen del riesgo de recurrencia de los quistes renales para cada enfermedad diagnosticada.

De los 208 individuos estudiados, 13 eran fallecidos, 116 (55,7%) fueron del género masculino, el mayor número de casos se encontró en el rango de 41 a 60 años con 78 (37,5%) y la edad promedio fue de 50,6 años.

La descripción de las enfermedades quísticas renales se realizó a partir de los 54 pacientes en los cuales se confirmó la existencia de QR, en ellos hubo un ligero predominio del género masculino, 22 tenían más de 60 años, 8 estaban fallecidos, y la edad promedio de los pacientes con QR fue 6 años superior al promedio de la población estudiada.

Entre los individuos con QR hereditarios predominó el género femenino, contrastando con su herencia autosómica y con la mayoría masculina observada en los QS; las 3 enfermedades evidencian homogeneidad en lo referente al predominio del color de piel blanca, presente en el 90,7%.

Es de destacar que 44 (81,4%) de los individuos con QR nacieron en el municipio, en 21 (38,8%) de ellos los quistes son hereditarios, y 13 de estos últimos tienen ancestros españoles.

La prevalencia de los QR en nuestro estudio fue de 1,78 por cada 1000 habitantes. Los valores que corresponden a cada enfermedad pueden apreciarse en la figura 1.

La tabla 3 muestra que los síntomas previos al diagnóstico más frecuentes fueron la hipertensión arterial (HTA) (48,1%), infección del tracto urinario (ITU) (38,8%) y el cólico nefrítico (31,4%); destacándose la MCKD con los mayores registros. El 15% de los EPR AD y el 6,8% de los QS fueron asintomáticos.

**Tabla 1.** Causas que impidieron el estudio en los familiares de 1<sup>er</sup> grado de los casos prevalentes. Municipio Quivicán. 2009.

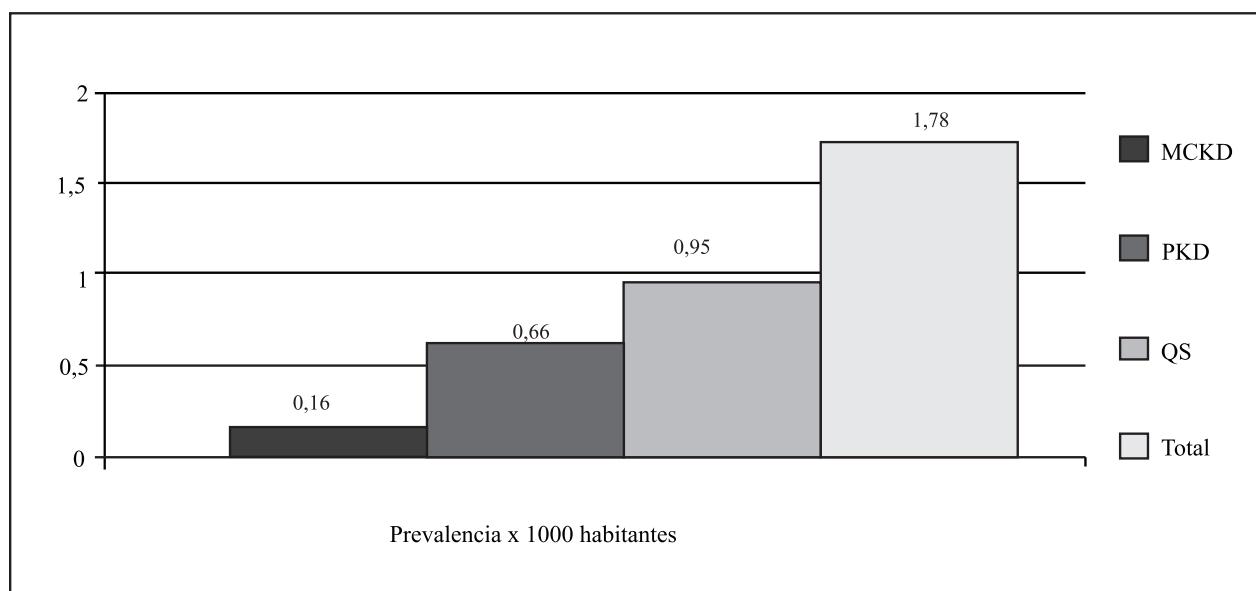
Fallecidos, sin HC y/o APP -		No residen en el municipio		Fuera del municipio		Negados		< 18 años asintomático		Total	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
81	22,6	63	17,5	3	0,8	17	4,7	6	1,6	194	54,1

Fuente: Base de Datos de la investigación. n=358.

**Tabla 2.** Riesgo de recurrencia de los quistes renales según clasificación etiológica. Quivicán. 2009.

Clasificación etiológica de los quistes renales	Familias afectadas		Riesgo de recurrencia
	No.	%	
Quistes Simples	23	69,7	Bajo
EPR AD	9	27,27	Incrementado
MCKD/EPR AD	1	3,03	Incrementado

Fuente: Base de Datos de la investigación. n=33.

**Figura 1.** Prevalencia de los QR, total y por enfermedades. Quivicán. 2009.**Tabla 3.** Síntomas previos al diagnóstico, por enfermedades. Quivicán. 2009.

Síntomas previos al diagnóstico	PKD n= 20		MCKD n= 5		Quistes Simples n= 29		Total n=54	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
HTA	14	70	4	80	8	27,5	26	48,1
Hematuria. Microscópica	2	10	1	20	0	0	3	5,5
Hematuria. Macroscópica	2	10	1	20	2	6,8	5	9,2
Litiasis renal	4	20	2	40	3	10,3	9	16,6
Cólico Nefrítico	8	40	2	40	7	24,1	17	31,4
Dolor Lumbar	7	35	2	40	3	10,3	12	22,2
ITU	9	45	4	80	8	27,5	21	38,8
Anemia	3	15	1	20	1	3,4	5	9,2
Astenia	1	5	1	20	1	3,4	3	5,55
Asintomático	3	15	0	0	2	6,8	5	9,2

Fuente: Base de Datos de la investigación. n= Total de afectados.

La edad promedio a la cual comenzaron los síntomas fue a los 27,4 y 38 años en sujetos con EPR AD y MCKD respectivamente, en ambos casos el mayor número estuvo en el grupo de 21 a 40; en los individuos con QS los síntomas iniciaron a los 42,2 años y solo el 6,8% fue asintomático. La edad promedio al

diagnóstico clínico por enfermedades fue de 38,2 y 50,6 años para la EPR AD y MCKD respectivamente, siendo de 59,8 años para los QS.

Al analizar la edad de defunción, como promedio, los individuos con MCKD sólo viven 58 años, y en la EPR AD fallecen a los 68,7; el único caso fallecido

con QS logró llegar a los 89 años; en las tres patologías el mayor número de casos estuvo en el grupo de más de 60 años.

La figura 2 nos ilustra comparativamente el comportamiento de la variable edad en los diferentes momentos en que se exploró (al inicio de los síntomas, al diagnóstico y al fallecer) y por enfermedades.

El control de la tensión arterial en el momento del estudio arrojó que el 47,8% y el 43,4% de los sujetos presentaban Hipertensión Arterial (HTA) diastólica y sistólica respectivamente, destacándose la MCKD con el 100% en ambos casos. El 30% de los pacientes con EPR AD han padecido de IRC por 4,5 años como promedio y de ellos el 10% ha necesitado tratamiento dialítico. En la MCKD el 100% ha padecido IRC por 5,7 años como promedio y de estos el 80% ha necesitado de diálisis peritoneal o hemodiálisis. Ninguno de los pacientes con QS presentó IRC.

La caracterización ultrasonográfica de los quistes renales demostró que en la EPR AD los quistes tienden a localizarse en corteza y médula en ese orden, distribuidos por todo el riñón, con afectación bilateral, siendo incontables en el 62,5% de los casos y con un tamaño promedio inferior a los 2 cm. En la MCKD tienden a ser cortico-medulares, por todo el riñón, con tan solo 13,7 mm de diámetro; los QS se distribuyeron afectando por igual ambos riñones, distribuidos en general por toda su anatomía, principalmente en corteza, el 71,4% fue unilateral y como promedio los del riñón izquierdo (33,1mm) fueron más grandes que los contralaterales (22,9 mm).

En ninguno de los 54 individuos con QR se encontró evidencias de quistes en el bazo, sólo 2 tuvieron

quistes en el páncreas y 6 en el hígado, en ambos casos fueron sujetos con diagnóstico de EPR AD.

De los 54 individuos con QR, 8 estaban fallecidos, y 2 eran menores de 18 años asintomáticos, por tanto sólo se realizó el análisis de las variables bioquímicas en 44 pacientes, destacándose que en la MCKD y la EPR AD el filtrado glomerular (FG) fue moderado en la 100% y 50% respectivamente.

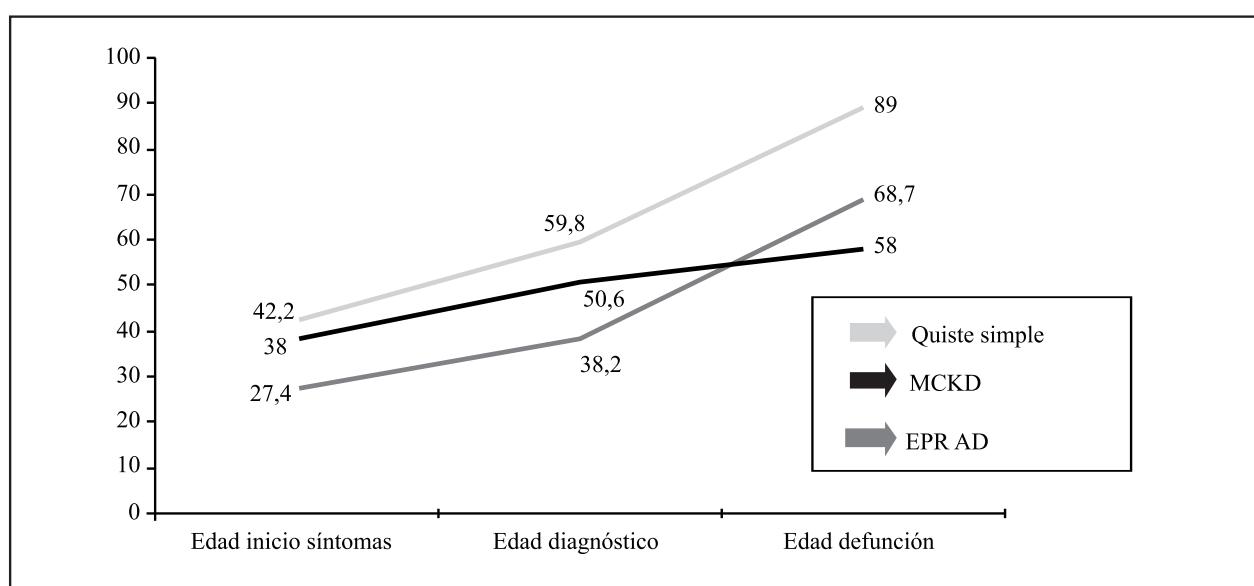
De los 18 casos incidentes, 8 tienen diagnóstico de EPR AD, en general predominó el género masculino, en 2 individuos no se detectaron QR por US y fueron clasificados como incidentes por tener diagnóstico de MCKD, así mismo se detectó que 11 tenían algún grado de afectación de la función renal dado por sus valores de FG (Tabla 4).

## Discusión

La confección de los árboles genealógicos evidenció que en varias familias los casos prevalentes mostraron agregación familiar, con un patrón vertical y transmisión de varón a varón. Estos elementos nos orientaron hacia el posible diagnóstico de una enfermedad quística renal de etiología genética con herencia autosómica dominante y por tanto con alto riesgo de recurrencia de los QR. Además, la no existencia de consanguinidad entre los progenitores de los casos prevalentes, nos permite plantear que los matrimonios entre personas emparentadas ancestralmente no constituyen un factor de riesgo en la etiología de los quistes renales en el municipio Quivicán.

El no haber podido estudiar a 63 (17,5%) pacientes por no residir en el municipio, pudiendo estar o no

Figura 2. Distribución de la edad: al inicio de los síntomas, al diagnóstico y al fallecer, por enfermedades. Quivicán. 2009.



**Tabla 4.** Casos incidentes por enfermedades. Quivicán. 2009.

Patologías	Casos incidentes	Género		US		FG			
		M	F	Quiste	No quiste	G1	G2	G3	G4
EPR AD	8	5	3	8	0	2	2	2	0
MCKD	4	2	2	2	2	0	0	4	0
Quiste Simple	6	4	2	6	0	3	3	0	0
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>0</b>

Fuente: Base de datos del proyecto.

relacionados con la existencia de QR, nos corrobora que el estudio de las enfermedades genéticas se debe realizar a través del árbol genealógico y no limitarlo a un área determinada.

En 17 (4,7%) de los familiares de 1<sup>er</sup> grado no se obtuvo el consentimiento informado escrito para su inclusión en la investigación y se les respetó su autonomía, uno de los principios éticos fundamentales de la Bioética Clínica desde sus inicios,<sup>7</sup> todos los casos negados se agruparon en solo 5 familias, en las cuales se pudo establecer posteriormente que la causa de los quistes renales eran enfermedades genéticas hereditarias que muchas veces provocan un deterioro progresivo de la calidad de vida con gran sufrimiento para el paciente y los familiares. La negativa a participar en el estudio pudiera deberse a la existencia de experiencias negativas vividas por estas personas en relación con una enfermedad que actualmente no tiene tratamiento curativo, comportamiento ya reportado anteriormente.<sup>7</sup>

La detección de casos incidentes de QR hizo más evidente la agregación familiar y el componente genético en la etiología de los QR; además se pudieron identificar otras familias donde los QR evidenciaban en su transmisión una herencia autosómica dominante y con ello la presencia de factores genéticos en su etiología.

Después de revisadas las historias clínicas y haber realizado el examen físico, se pudieron descartar las causas hereditarias sindrómicas en los 54 individuos con QR como etiología de los mismos, pues en ninguno se detectó la existencia de signos dismórficos que permitieran establecer el diagnóstico de algún síndrome.

Con el análisis integral de los árboles genealógicos, las historias clínicas individuales, las características ultrasonográficas de los QR y los elementos necesarios para el diagnóstico de cada una de las enfermedades quísticas renales, se pudo establecer la

etiología de los QR en cada familia y por consiguiente, determinar el riesgo de recurrencia de los mismos para cada una de ellas, según los criterios previamente establecidos.

En la literatura consultada existe el consenso de que los QS son frecuentes y no hereditarios.<sup>4,8</sup> Sin embargo, la existencia de posibles factores genéticos en la etiología de los mismos está sustentada en el hecho de que la diferenciación del riñón esté regulada molecularmente y que en ella intervienen un gran número de genes. La alteración de algunos de ellos, en especial los relacionados con la nefronogénesis, así como la diferenciación de las regiones córtico-medular, de los cálices y túbulos renales pueden originar QR.<sup>1</sup> Por otra parte, se ha reportado la existencia de agregación familiar al estar presentes en el 50% de los individuos mayores de 50 años.<sup>4,8</sup> El análisis de segregación de los quistes simples en ocasiones simula patrones de herencia mendelianos. Esto sugiere la necesidad de ampliar y profundizar en el estudio de su causalidad.

Las 10 familias con riesgo de recurrencia incrementado para los QR debido a su herencia mendeliana autosómica dominante, representan el 30% de las estudiadas, esto pudiera repercutir en un aumento en la frecuencia de los QR y de la insuficiencia renal terminal (IRT) a expensas de los alelos deletéreos que se están segregando en dichas familias, con el paso de generaciones sucesivas, pues, aunque la MCKD y la EPR AD son enfermedades incapacitantes, con elevada morbilidad y esperanza de vida reducida, por lo general cuando se diagnostica la enfermedad, ya los pacientes han tenido descendencia y por consiguiente en el 50% de las veces han transmitido el alelo mutado.<sup>9</sup> Estos elementos sugieren la necesidad de continuar con el estudio y seguimiento de dichas familias, en especial el de los individuos en riesgo.

En la búsqueda bibliográfica realizada se pudo constatar la existencia de trabajos previos en familias con EPR AD donde se reporta individuos con QS;

<sup>10</sup> pero el hecho constatado en la familia 30, donde existen pacientes con QS y además están presente 2 enfermedades genéticas hereditarias, que cursan con QR, constituye un hecho inusual del cual no hemos encontrado reporte.

Estudios realizados en 30 familias con EPR AD en la Comunidad Autónoma de Canarias reportan el género femenino en el 52,7%;<sup>11</sup> y en 111 familias cubanas con EPR AD registradas por Rojas y colaboradores, fue más frecuente el género femenino y el color de piel blanca entre los afectados.<sup>12</sup> Los QS son más frecuentes en el género masculino tal como lo revelan grandes series de ultrasonografía en la relación varón/mujer 2/1;<sup>13</sup> dato que se corrobora en nuestra investigación y que pudiera deberse a múltiples causas ambientales u obstructivas, pero también a factores genéticos predisponentes.

El hecho de que varias de las familias con QR de etiología hereditaria tengan ascendencia española pudiera orientar la realización de estudios genéticos futuros hacia la búsqueda de las mutaciones ó polimorfismos más frecuentes reportadas en España.

La prevalencia de QR en nuestro estudio no corresponde con lo esperado según la frecuencias reportadas en cada enfermedad para la población en general. En nuestra opinión se debe a que nuestro estudio no se basó en realizar una pesquisa activa en toda la población del municipio; sino en la existencia de individuos con diagnóstico previo de QR o enfermedades genéticas que cursen con los mismos.

Se plantea que la MCKD es una rara enfermedad genética de la que hasta el 2003 se conocían poco más de 50 familias en todo el mundo;<sup>14</sup> la existencia en nuestro municipio de una numerosa familia con tal diagnóstico y 6 afectados hace la diferencia.

La EPR AD afecta a 1 de cada 500 a 1.000 nacidos vivos;<sup>2,8</sup> esto duplica lo encontrado en nuestra población pudiendo existir un subregistro. En cuanto a los QS varios autores plantean que su prevalencia aumenta con la edad con marcadas diferencias según el género;<sup>13</sup> algunos dicen que están presentes en el 50% de la población a los 60 años,<sup>4,8</sup> otros reportan un incremento de más de 7 veces con la edad, estando presente en el 5,1% en la cuarta década y en el 36,1% a los 80 años.<sup>13</sup>

La baja prevalencia encontrada de QS pudiera estar en relación con el hecho de que, sólo se estudiaron los casos previamente identificados y a sus familiares de 1er grado, que en su conjunto representan el 0,6% de la población del municipio. Como los QS según se plantea, son en su mayoría asintomáticos<sup>4,8</sup> y no se ha demostrado que tengan herencia reconocida,<sup>13</sup> es de esperar que pocos individuos estén dispensarizados por dicha anomalía; por el contrario, dado el impacto

que la EPR AD y la MCKD tienen sobre el individuo, la familia y la sociedad estos sujetos por lo general están previamente identificados.

La literatura consultada indica que al inicio de la MCKD los síntomas pueden ser ligeros y por tanto en ocasiones desapercibidos,<sup>3</sup> pero diferentes autores coinciden con nuestros resultados al destacar la HTA e ITU dentro de los más frecuentes<sup>14,15</sup> aunque en menor cuantía, estas diferencias pudieran estar dadas por el escaso número de pacientes que tuvimos con tal diagnóstico. Se plantea que el primer signo de la MCKD es la pérdida de la capacidad del riñón para concentrar la orina incluso antes de disminuir el filtrado glomerular y sólo cuando la pérdida de la concentración urinaria es marcada es que aparecen los síntomas clínicos tales como poliuria, polidipsia y más tarde con la Insuficiencia renal aparecen anemia, acidosis metabólica, náuseas, vómitos y anorexia,<sup>14</sup> otros autores plantean la gota (61%), HTA (61%) y la anemia (39%) como síntomas muy frecuentes en la MCKD.<sup>15</sup>

En lo referente a la EPR AD es similar, en Cuba existen estudios que informan la HTA en el 67,7% de los individuos, seguida de las ITU y las litiasis;<sup>12</sup> diversas publicaciones extranjeras recogen datos similares.<sup>8,16</sup> Se plantea que, al igual que en la población en general, las ITU son más frecuentes en mujeres que en hombres, causadas la mayoría de las veces por *E. coli* y otras enterobacterias, la HTA se diagnostica en ocasiones después de comenzada la pérdida de la función renal, y que el dolor lumbar recurrente es una manifestación muy común estando sus posibles causas relacionadas con hemorragias o infección de los quistes y litiasis.<sup>16,17</sup>

En los síntomas previos de los QS es donde menor concordancia existe con nuestro estudio, diversos autores plantean que muchos son asintomáticos,<sup>4</sup> otros reportan el cólico nefrítico, la hematuria macroscópica y la presencia de masas palpables en sujetos delgados con igual frecuencia (36%).<sup>2</sup> En nuestra opinión la variabilidad en los mismos está en relación con la multicausalidad que pueden tener los QS, incluyendo el componente genético.

En las familias estudiadas los resultados concuerdan con lo publicado para EPR AD con debut en la segunda o tercera década de la vida,<sup>2,4</sup> otros sitúan la edad media de presentación de los síntomas alrededor de los 40 años,<sup>8</sup> y entre los 30 y 50 años para la MCKD.<sup>14</sup> Publicaciones informan que hasta el 50% de los individuos con EPR AD pueden ser asintomáticos,<sup>16</sup> otras plantean un 10%<sup>10</sup> y concuerdan más con nuestros resultados donde el 15% fue asintomático.

En los individuos con QS se plantea que en general la mayoría son asintomáticos y se diagnostican fortuitamente,<sup>4,13</sup> sin embargo nuestros resultados se

asemejan a los de Piana<sup>2</sup> que de 35 casos en los cuales fue necesario realizar tratamiento quirúrgico por vía laparoscópica llegan a reportar 28 sujetos con diagnóstico de QS, con edad promedio de 42 años. Otros plantean que, aunque la mayoría son benignos, pueden causar diferentes síntomas o signos y normalmente se encuentran cuando el paciente está siendo sometido a estudios por otros problemas.<sup>8</sup>

En lo referente a la edad al diagnóstico clínico, nuestros resultados coinciden con lo publicado para EPR AD en la que se refiere entre 37 y 40 años<sup>8,10</sup> como promedio, y 60 años para MCKD.<sup>15</sup> En nuestro país existen estudios que informan 33,2 años como promedio de edad de diagnóstico entre los afectados de EPR AD y rango de edades similares en los cuales se agrupan el mayor número de pacientes estudiados.<sup>12</sup> La heterogeneidad genética de las mismas en su interacción con el ambiente determinan su variabilidad clínica.

Los QS son raros en los niños y generalmente son hallazgos ecográficos. En una gran serie de ecografías pediátricas se encontró una incidencia de solo 0,22%, en los adultos, a los 50 años se pueden encontrar hasta en 50% de la población, aumentando en número y tamaño en las personas con la edad, probablemente por el debilitamiento de la membrana basal, lo que explicaría su creciente incidencia con el paso de los años.<sup>8</sup>

La edad de defunción obtenida concuerda con la severidad de cada una de las enfermedades. En un registro cubano de 416 fallecidos con EPR AD en el año 1998 la edad media de defunción fue de 53,63 años,<sup>12</sup> muy inferior a lo encontrado en Quivicán actualmente. Este aumento en la esperanza de vida está relacionado con la calidad del seguimiento de estos pacientes y la mejora en los servicios de hemodiálisis. En la literatura se recoge que sólo el 50% de los pacientes con EPR AD desarrollan insuficiencia renal crónica terminal y se instaura alrededor de los 60 años;<sup>16</sup> esto determina en gran medida su esperanza de vida. La MCKD es menos frecuente que la anterior, pero los reportes indican que como promedio la IRC comienza más temprano<sup>14</sup> y progresiona más rápido hacia la IRT.<sup>15</sup>

Resulta evidente que en la EPR AD y la MCKD el inicio de los síntomas, diagnóstico de los quistes y muerte del paciente ocurre más temprano que en los QS, demostrándose la benignidad de estos últimos y severidad de las primeras, sobre todo de la MCKD, que después de diagnosticada evoluciona más rápido que la EPR AD hacia la IRT y por consiguiente tiene una menor esperanza de vida.

En el caso de los QS, el único individuo fallecido que se pudo estudiar vivió lo suficiente (89 años)

como para demostrar los reportes de benignidad de esta patología;<sup>4</sup> aunque en ocasiones requieren tratamiento médico, incluso quirúrgico, por lo general fallecen por causas no inherentes al quiste.<sup>2</sup>

Al analizar las causas de muerte en pacientes con QR se evidencia que en la EPR AD y la MCKD tienden a estar relacionadas con la evolución propia de la enfermedad y/o sus complicaciones, no siendo así en los QS. Estos datos concuerdan con lo planteado para dichas patologías.<sup>13,18</sup>

Se sabe que en la EPR AD la HTA incrementa el riesgo de proteinuria, hematuria, y acelera el declinar de la función renal, la morbitmortalidad por enfermedades valvulares cardíacas (prolapso mitral en el 25%), aneurismas y las complicaciones maternas fetales durante el embarazo;<sup>16,18</sup> así mismo se recogen entre las más importantes manifestaciones no quísticas de esta enfermedad los aneurismas intracraneales (10%), dilataciones y disecciones aórticas, y posibles aneurismas arteriales coronarios y vasoespasmos.<sup>16,18</sup> Autores cubanos informan entre las causas de muerte la IRT en el 29,3%; la hemorragia intracraneal en el 4,2% e infarto agudo del miocardio (IMA) en 3,3%.<sup>12</sup>

Igualmente, en la MCKD se recogen entre las causas, las complicaciones derivadas de la IRT y de su tratamiento.<sup>14</sup> Los QS dado el hecho de ser benignos y en ocasiones asintomáticos, las causas encontradas son diversas y están en relación con las patologías asociadas.

Las cifras elevadas de tensión arterial en el momento del estudio corroboran lo antes ya discutido en lo referente a la frecuencia reportada para la HTA para dichas patologías.<sup>4,14,15</sup> En la MCKD y QS nuestros resultados exceden a los publicados; en nuestra opinión pudiera ser no sólo por la patogenia de la enfermedad sino también por un inadecuado control de la tensión arterial.

Los porcentajes de individuos con IRC y/o tratamiento dialítico se ajustan a lo planteado para la evolución y severidad dichas enfermedades.<sup>14,15,18</sup>

Podemos plantear que en nuestros pacientes con EPR AD los quistes se comportan como lo reportado por otros autores;<sup>8</sup> aunque existen publicaciones que informan tratamiento quirúrgico en casos cuyo tamaño promedio fue de 28 cm con un rango entre 24 y 34.<sup>2</sup>

Varios autores plantean que existe una relación directa entre el número de quistes y la progresión de la enfermedad e inversamente con el FG, especificando en tal sentido que las diferencias desde el punto de vista clínico entre EPR AD 1 y 2 radican en el mayor número de quistes de aparición temprana en la primera y no por que tengan mayor tamaño; y que el número de quistes está directamente relacionado con

la presencia de HTA y excreción urinaria de albúmina en individuos con función renal normal.<sup>18,19</sup> Otros publican la existencia de penetrancia incompleta en EPR AD1.<sup>20</sup>

En la MCKD nuestros resultados solo difieren en su localización exclusiva en el riñón izquierdo, esto pudiera estar relacionado con lo escaso de la muestra estudiada. La bibliografía indica que son córtico-medulares, con afectación de ambos riñones, pequeños, ausentes en el 40% de los pacientes y que aparecen ya avanzada la enfermedad.<sup>8</sup>

En los QS en general se acepta que son unilaterales y únicos, pero también pueden encontrarse múltiples y bilaterales, localizados en la corteza renal, son aproximadamente de 1 cm de diámetro, de paredes delgadas, no tabicados y sin ecorefringencias en su interior.<sup>8</sup> En un estudio de 28 pacientes con quistes simples que necesitaron tratamiento quirúrgico se reporta que la localización de los quistes fue 12 (43%) polo superior, 10 (36%) polo inferior, y 6 (21%) parapiélicos, todos fueron unilaterales, con tamaño promedio de 11cm en un rango de 8 a 16.<sup>2</sup> Otros informan que el promedio que el quiste renal simple necesita es de 10 años para alcanzar los 2 cm de diámetro y que dos tercios de los quistes renales simples son de aproximadamente 2 cm;<sup>13</sup> en ocasiones crecen rápidamente, especialmente en individuos jóvenes. Sin embargo el ritmo de crecimiento decrece con la edad.<sup>34</sup>

La presencia de quistes extrarrenales coinciden con la literatura revisada pues no se reportan en la MCKD ni en los QS,<sup>13,15</sup> diversas publicaciones hablan de la presencia de quistes extra renales, principalmente hepáticos, pancreáticos y en el bazo en la EPR AD por ese orden<sup>18-20</sup>, otros, al igual que en nuestra investigación no han encontrado evidencias de quistes esplácnicos en EPR AD.<sup>12</sup>

Se plantea que la frecuencia de quistes hepáticos en pacientes con EPR AD aumenta con la edad, con el empleo de RMN se reportan prevalencias del 58% entre los 15 y 24 años; 85% entre los 25 y 34 años; y de 94% entre 35 y 46 años<sup>16</sup>; el mayor poder diagnóstico de la técnica empleada en este estudio pudiera ser la causa de las diferencias respecto a nuestro estudio.

Los resultados de las variables bioquímicas concuerdan con el hecho de que solo el 50% de los afectados por EPR AD llegan a desarrollar IRC y que la afectación del FG comienza antes de lo que informan la creatinina,<sup>18,19</sup> de ahí la importancia de estimar al mismo a partir de fórmulas ajustadas como Cockroft Galt para adultos y Schwartz para niños.<sup>6</sup>

En la MCKD se plantea que las alteraciones a nivel urinario se limitan a pérdida de la concentración, proteinuria en ocasiones y sepsis.<sup>14,15</sup>

En los QS los resultados coinciden con lo reportado acerca de su benignidad<sup>4,8</sup> a pesar de que en nuestro caso el mayor porcentaje fue sintomático; se sabe que con la edad va disminuyendo progresivamente el FG aun cuando la creatinina sea normal,<sup>6</sup> esto justifica el mayor porcentaje de individuos con algún grado de afectación en el FG teniendo en cuenta la edad de los mismos.

La detección de 18 nuevos casos corrobora la importancia del estudio y la necesidad de implementar estrategias en el seguimiento de los pacientes con QR que permitan disminuir la incidencia de la IRT en el municipio Quivicán.

A manera de conclusión podemos decir que en el municipio Quivicán la EPR AD y MCKD evidencian un comportamiento similar al descrito en la literatura; siendo inusual en los QS, por el bajo porcentaje de casos asintomáticos.

## Referencias bibliográficas

1. Stevenson RG, Hal JG. Human Malformation and Related Anomalies. Second Edition. New York; 2006.
2. Piana Martín, Jacobo Gabriel, Breser Jorge, Acosta Fabio. Manejo laparoscópico de la patología quística renal benigna del adulto. Rev. Arg. de Urol. 2007;72(3).
3. García Blanco JM. Enfermedades quísticas hereditarias. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Nefrología. 2005;(5):49-65. URL disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/5-quísticas-hereditarias.pdf>.
4. Duran Álvarez S. Quistes renales: Concepto y Clasificación. Rev Cub Ped. 2007;79(1).
5. Álvarez Sintes R y otros. Temas de Medicina General Integral. Volumen 2. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2001.
6. Martín de Francisco, A; Aguilera, L; Fuster; V. Enfermedad cardiovascular, enfermedad renal y otras enfermedades crónicas. Es necesaria una intervención más temprana en la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2009;29(1):6-9.
7. Rojas Betancourt Iris A. Bioética y Genética. Rev Cubana Gen Comunit. 2007;1(1):9-14.
8. Ana Nardiello N, Eda Lagomarsino F. Quistes renales, manifestación de diversas patologías. Rev Méd Chile. 2007;135: 111-120.
9. Wilson P. Polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2004;350:151-64.
10. Martín, F; Villacampa, V; Parra, E. ¿Poliquistosis renal de inicio asimétrico o enfermedad renal quística unilateral? Nefrología. 2006;26(2):283-284.
11. Torres MJ, Rodríguez Pérez JC, Hernández Socorro CR, Anabitarte A. Diagnóstico molecular de la poliquistosis renal autosómica dominante en la comunidad Autónoma de Canarias. Nefrología. 2006; 26(6):666-672.

12. Rojas Betancourt, I; Dávalos Iglesias, JM; Cendán Muñiz, I; Tamayo Chang, V; Pérez Ramos, ET; Heredero Baute, L. Registro genético preventivo automatizado de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. Rev Cubana Med. 1998; 37(2):72-76.
13. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Terai A. The 10-year natural history of simple renal cysts. Urology. 2008 Jan;71(1):7-11.
14. Scolari F, Fabio Viola B, Marco Ghiggeri G, Caridi G, Amoroso A, Rampoldi L. Towards the identification of (a) gene(s) for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. J Nephrol. 2003;16:321-328.
15. Kiser, R; Wolf, F; Martin, L; Hildebrandt, F. Medullary cystic kidney disease type 1 in a large Native-American kindred. Am. J. Kidney Dis. 2004;44:611-617.
16. Peter CH, Torres VE. Polycystic Kidney Disease Autosomal Dominant. Gene Reviews [en línea] 2008 [fecha de acceso 4 abril 2010]. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/>
17. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sesia A. Renal cystic disease: A review. Adv Anat Pathol. 2006;13:26-56.
18. Patel V and Chowdhury R. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009 Mar;18(2):99-106.
19. Bennett WM. Review Autosomal dominant polycystic kidney disease: 2009 update for internists. Korean J Intern Med. 2009 Sep;24(3):165-8.
20. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. Kidney Int. 2009;75:848-855.

# SIGMédica

## SISTEMA INFORMÁTICO DE GENÉTICA MÉDICA



Esta herramienta permite a los especialistas de cada provincia del país generar la información que antes viajaba en planillas sobre una plataforma informática, conocer y manejar los datos de los recién nacidos con defectos congénitos, los productos de embarazos múltiples así como las interrupciones de causa genética desde su origen, y actuar de una manera rápida como un sistema de vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos.