



# Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

José Carlos Rodríguez Pérez<sup>a</sup>, Roser Torra Balcells<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

<sup>b</sup> Hospital Fundació Puigvert, Barcelona

Fecha actualización: 24/06/2020

TEXTO COMPLETO

## Documento de consenso de poliquistosis renal autosómica dominante

### Revisión 2020

#### **Introducción**

#### **Quistogénesis en la PQRAD**

#### **Manifestaciones clínicas de la PQRAD**

#### **Diagnóstico diferencial de la PQRAD**

#### **Diagnóstico por imagen**

#### **Diagnóstico genético**

## **Criterios de Rápida Progresión**

### **Tratamiento**

*Nota:* este capítulo es redactado por los Coordinadores de las Guías, por lo que, en general, las recomendaciones de varios apartados son transcripciones de las propias Guías. Asimismo, el manuscrito se irá actualizando en función de las novedades temáticas.

#### Introducción

La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente con una incidencia de 1 cada 400-1000 nacimientos vivos y donde la presentación típica consiste en el desarrollo y crecimiento progresivo de quistes en todo el parénquima renal y que resultarán en la expansión bilateral de los riñones con aparición de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en el 45 al 70% de individuos con edad de 65 años [1], 53.4 años para PKD1 y 72.7 para PKD2. Fue Pierre Rayer en 1841 quien escribió, que cuando se sospecha la degeneración quística de los riñones durante la vida, se trata de una enfermedad sin cura. Este concepto se ha mantenido durante el siglo XX. Los conocimientos de esta enfermedad se han incrementado tras la identificación en la década de los 90 de los genes PKD1 y PKD2.

El primer gen de la PQRAD definido fue PKD1 ligado al cromosoma 16 en su brazo corto (16p13.3), contiene 46 exones y se localiza en una región del genoma rica en citosina y guanina. Este gen es responsable del 78% de los casos de PQRAD, su transcripción permite la síntesis de la poliquistina 1 (PC1), glicoproteína de membrana relacionada con la interacción intercelular y con la matriz intercelular [2].

El segundo gen implicado es PKD2 (gen responsable del 15% de los casos), se halla en el brazo largo del cromosoma 4 (4q22.1), [3]. La proteína sintetizada por el gen PKD2; la poliquistina 2 (PC2), es un canal de calcio. Ambas proteínas se localizan en los cilios primarios, presentes en casi todas las células del organismo, por lo que estas enfermedades se llaman actualmente ciliopatías [4].

Tanto PC1 como PC2 inhiben la cistogénesis de forma dosis dependiente, y esta ocurre cuando las concentraciones de PC1 o PC2 caen por debajo de un umbral. La interacción de PC1 y PC2 es determinante en la maduración de la PC1 de su estabilidad y del tráfico de señales hacia el cilio primario. La pérdida de PC1 o PC2 se asocia con niveles bajos de las concentraciones de calcio

intracelular provocando un incremento de la actividad de la adenilciclasa, reducción de la actividad de la fosfodiesterasa-1 e incremento de la concentración de AMPc y con ello aumento de la citogénesis a través de vías de proliferación y secreción [5] [6] [7].

Más de 1500 mutaciones diferentes de PKD1 y PKD2 se han registrado en la base de datos mutacional [7]. En el año 2016 y 2018 se han identificado mutaciones de genes diferentes en familias con enfermedad quística autosómica dominante (gen GANAB (codifica una subunidad de la glucosidasa II) y DNAJB11(codifica una "heat shock protein") [8] [9]. Las mutaciones espontáneas pueden aparecer hasta en un 5% de los casos [10].

### Quistogénesis en la PQRAD

La gran pregunta que permanece hasta hoy, es ¿como de un epitelio tubular renal normal se originan los quistes renales? El desarrollo de los quistes renales involucra la dilatación de los túbulos renales con formación de sacos rellenos de líquido derivado del filtrado glomerular. La expansión de los mismos eventualmente logra la separación de los quistes del túbulo origen (Figura 1). El crecimiento de los nuevos quistes ya independientes se debe a la secreción líquida transepitelial y a la proliferación de las células epiteliales quísticas. Esta expansión quística causa cambios parenquimatosos, tales como infiltración de macrófagos, fibrosis y una neovascularización que resultará en fallo renal (Figura 2). Estudios de microdissección precoces en riñones retirados de pacientes con PQRAD han revelado que los quistes son lesiones focales capaces de afectar cualquier segmento de un túbulo renal normal. No más de 1-5% de las nefronas desarrollan quistes a pesar de que cada célula de cada túbulo renal conlleva una mutación germinal del gen de una poliquistina [11]. El mecanismo propuesto ya hace tiempo para explicar este fenómeno es la "hipótesis del segundo hit". Con esta premisa, una segunda mutación somática adquirida en una célula que contiene una mutación germinal se sigue de una expansión clonal de las nuevas células deficitarias de PQRAD estableciendo el estado para la formación y crecimiento de los quistes [12] [13]. Los estudios en los modelos animales apoyan la hipótesis del segundo hit. Esta hipótesis ha sido completada por la evidencia de que una reducción en las vías de señalización de las poliquistinas por debajo de un umbral crítico es el factor más significativo para la formación quística [14]. Estos datos parecen ser reforzados por un "tercer hit" que provocaría en aquellos pacientes un mayor daño y una más rápida progresión, en caso de presentarse fenómenos de isquemia-reperusión [15].

### Manifestaciones clínicas de la PQRAD

La PQRAD se caracteriza por la formación y crecimiento progresivo de quistes bilaterales y múltiples

que llegan a provocar fallo renal entre los 50-75 años. Los típicos síntomas incluyen malestar o dolor abdominal, molestias lumbares, hematuria macroscópica e infecciones de orina. Las manifestaciones renales se ilustran en la (Tabla 1).

Como se trata de un proceso sistémico nos podemos encontrar quistes en el hígado (70%), páncreas (hasta el 10%), bazo, ovarios, aracnoides, vesículas seminales y pulmón. La existencia de 20 o más quistes en hígado, define la poliquistosis hepática, pero muy raramente se asocia con daño hepático. Debe diferenciarse de la poliquistosis hepática autosómica dominante que suele cursar sin o con escasos quistes renales y cuya causa es por mutación en diferente genes [16].

Entre las manifestaciones extrarrenales, las cardiovasculares son las más comunes y a menudo las más peligrosas. La hipertensión arterial es un dato primordial en la PQRAD y ocurre en el 70% de los pacientes, generalmente antes de que ocurra el deterioro de la función renal. La enfermedad valvular cardíaca también es frecuente, con descripciones de prolapso mitral en hasta el 25% de los pacientes [17]. La prevalencia de los aneurismas intracraneales se ha cifrado entre el 9-12%, frente a una prevalencia en la población general del 2-3%. La rotura de los mismos es la complicación más seria de la PQRAD, con una mortalidad del 10-20% y una morbilidad del 50%. En aquellos pacientes con antecedentes familiares de aneurismas intracraneales la prevalencia sube al 21-22% [18]. Estas manifestaciones renales y extrarrenales de la PQRAD también han sido reportadas en niños e incluso intraútero [17].

Existen factores clínicos, bioquímicos, genéticos y de imagen relacionados con un peor pronóstico [1] [20].

#### Diagnóstico diferencial de la PQRAD

El diagnóstico diferencial con otras patologías quísticas hereditarias o adquiridas se ilustra en la (Tabla 2).

#### Diagnóstico por imagen

Las pruebas de imagen son generalmente las utilizadas para el diagnóstico presintomático o diagnóstico clínico.

La **ecografía** es la primera herramienta diagnóstica por su carácter no invasivo. Los criterios diagnósticos universalmente aceptados son los comunicados por Pei Y y col [21] (Tabla 3) (Figura 3). La ecografía 3D y la de alta resolución han mejorado el diagnóstico incluso en edades jóvenes.

Sin embargo no es un buen método de medida del volumen renal total (VRT), especialmente si el diámetro renal es mayor de 17 cm.

La **Tomografía Axial Computarizada** (TC) es más sensible que la ecografía clásica, puede detectar quistes de tan sólo 1-2 mm, así como litiasis pequeñas. También es mejor que la ecografía en la identificación de tumores renales. Sin embargo, la TC expone a los pacientes a radiación y es más cara, por lo que, aunque permite determinar el VRT, no se usa rutinariamente para su seguimiento.

La **Resonancia Magnética Nuclear** (RMN) se ha establecido como la técnica preferida y de mayor seguridad para establecer el tamaño y el volumen renal total [22] [23] [24] (Figura 4) (Tabla 4). Es más sensible que la ecografía o la TC, especialmente para distinguir el carcinoma de células renales, de quistes simples. Resulta ser la mejor técnica de imagen para definir el VRT y no exponer al paciente a radiación.

Actualmente se sigue la clasificación de la clínica Mayo (1A-1E), este cálculo se puede obtener tras introducción de los datos de medición por la fórmula elipsoidal o por estereología:

<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>. El dato obtenido nos clasifica la PQRAD y nos ayuda a valorar el inicio del tratamiento [22].

En la (Tabla 5) se sugieren las pruebas radiológicas a realizar en pacientes con dolor, fiebre o sangrado.

#### Diagnóstico genético

Puede realizarse si existe una indicación precisa (diagnóstico prenatal o preimplantacional; presintomático en jóvenes o potenciales donantes de riñón). El diagnóstico que se realiza actualmente es la identificación de la mutación por técnicas de secuenciación masiva (panel de genes).

Brevemente, las indicaciones básicas del diagnóstico genético son las siguientes (GUIAS PQRAD 2020):

1. El diagnóstico genético de rutina de la PQRAD no está recomendado, si el diagnóstico clínico y por imagen es claro (sin grado de recomendación).
2. Las situaciones específicas en las que el diagnóstico genético de PQRAD está indicado son:

Donante vivo potencial de una familia con PQRAD

Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD, con diagnóstico clínico incierto, debut muy temprano de la enfermedad, diagnóstico genético preimplantacional y síntomas urológicos o HTA antes de los 35 años para definición del riesgo de rápida progresión e indicación de tratamiento específico.

3. El análisis mutacional de PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB es actualmente el método de diagnóstico genético de elección en la PQRAD.

4. Es muy recomendable la secuenciación masiva de PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB junto con un amplio panel de otros genes también asociados a enfermedades renales quísticas en los pacientes que presentan fenotipos atípicos.

### Criterios de Rápida Progresión

Los criterios directos de rápida progresión ([Figura 5](#)) se basan fundamentalmente en las modificaciones del filtrado glomerular estimado y en las tasas de crecimiento renal [\[25\]](#) [\[26\]](#) [\[27\]](#) [\[28\]](#). Pero este concepto está en constante modificación por lo que se recomienda seguir las guías clínicas españolas de PQRAD (GUIAS PQRAD 2020).

### Embarazo y PQRAD

#### Recomendaciones:

1. El embarazo no se recomienda en mujeres con PQRAD y ERC estadios 3-5, excluyendo las pacientes trasplantadas.
2. Las gestantes hipertensas con PQRAD deberían ser controladas como embarazo de alto riesgo.
3. Las mujeres con PQRAD embarazadas, normotensas y con función renal normal no precisan un seguimiento especial aunque debe prestarse especial atención al control de la tensión arterial.
4. Se recomienda suspender IECA/ARAII preconcepcional debido a los riesgos de teratogenicidad. Así mismo se recomienda suspender Tolvaptan durante el embarazo y usar contracepción durante su uso.
5. Se desaconseja el proceso de fecundación in vitro, debido al tratamiento hormonal inherente al mismo, en mujeres con poliquistosis hepática importante.

## Carcinoma Renal

### Recomendaciones:

1. Ante una hematuria macroscópica que dure más de una semana o si el episodio inicial se produce después de los 50 años, se debe realizar una prueba de imagen para descartar un carcinoma renal.
2. Una masa sólida en la ecografía, calcificaciones moteadas en la TC, la intensificación del contraste, la presencia de un trombo tumoral o adenopatías regionales en la TC o la RM debe hacer sospechar un carcinoma renal.

### Tratamiento Renal Sustitutivo

1. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son modalidades de TRS válidas para pacientes con ERC terminal secundaria a PQRAD
2. La heparina se debe evitar durante la hemodiálisis en pacientes con hematuria franca y recurrente.
3. El trasplante renal es la forma recomendada de TRS. El trasplante de donante vivo es una opción válida a considerar por su mejor evolución.
4. La nefrectomía nativa electiva debe considerarse antes del trasplante renal cuando el tamaño del riñón impide la colocación adecuada del injerto y en pacientes sintomáticos. Si se realiza antes o durante el trasplante dependerá de la experiencia de cada centro.
5. La nefrectomía de un riñón nativo también debe considerarse en caso de complicaciones tales como hemorragia o infección persistente.

### Tratamiento Medidas Generales

1. Se deben implementar cambios en el estilo de vida: mantener un peso adecuado, realizar ejercicio aeróbico de forma regular y limitar el consumo de sal a un máximo de 5-6 g/d.
2. Se recomienda realizar automedida de la presión arterial o monitorización ambulatoria de la presión arterial para conseguir un diagnóstico precoz de HTA.
3. Un objetivo de PA ambulatoria muy estricto (PA < 110/75 mmHg) en pacientes jóvenes (< 50 años) con función renal normal sería recomendable. En el resto de pacientes, el objetivo de PA

debería ser similar al de los otros pacientes con ERC.

4. El tratamiento farmacológico antihipertensivo debería incluir un inhibidor del SRAA como primera opción, en base a sus teóricas ventajas [29].

5. Se deberá evaluar el riesgo cardiovascular y tratar todos aquellos factores de riesgo cardiovascular modificables según las guías de ERC (sin grado de recomendación).

### Ingesta líquida

Aunque persiste como objeto de debate, la ingesta libre de agua debe ser recomendada (siempre que no tenga otras contraindicaciones), no solo por los beneficios en la supresión de vasopresina, sino por la profilaxis de la nefrolitiasis [30] [31].

### Tolvaptán

Una vez establecido que el bloqueo de las vías de señalización de los receptores V2 en los túbulos renales, a través de la reducción de las concentraciones de AMPc, se constató inicialmente en los ensayos con animales, para continuar con los ensayos humanos, con tolvaptán, siendo el ensayo clínico Tempo 3:4 el que va a establecer la evidencia científica de su uso actual en humanos [32]. El tolvaptán debe tomarse dos veces al día. La dosis matutina debe ser al menos 30 minutos antes del desayuno y la segunda dosis 8 horas después. La administración de dos veces al día y hasta alcanzar los 120 mg/d, comenzando por 60 mg/d, permitía reducir la osmolalidad urinaria por debajo de 300 mOsm/Kg, lo que implicaba una reducción efectiva de los receptores V2 en los túbulos renales [33]. El tolvaptán reduce la caída del filtrado glomerular y reduce la tasa de crecimiento renal, retrasando varios años la llegada a la ERCA.

En la (Figura 5) se muestra el algoritmo diagnóstico y la indicación de tratamiento con Tolvaptán.

Se debe realizar una cuidadosa selección de aquellos pacientes candidatos a iniciar el tratamiento con tolvaptán, valorando contraindicaciones, efectos adversos y estilo de vida del paciente, por lo que la decisión se debe tomar conjuntamente.

Entre sus efectos adversos, el más frecuente es la acuarexis que presentan los pacientes (65-95%), por lo que los mismos han de mantener una ingesta líquida en consonancia [34]. Existe una especial llamada de control a la hepatotoxicidad idiosincrática, poco frecuente, pero con posibilidad de daño hepático grave. Con el fin de controlar este efecto, se deben monitorizar las transaminasas y pruebas de función hepática mensualmente durante los primeros 18 meses de tratamiento y cada 3

meses a partir de los 18 meses. Algunos estudios han comunicado un efecto sostenido y acumulativo del tolvaptán hasta once años después [35]. El impacto del tolvaptán sobre la pérdida del filtrado glomerular es, en términos porcentuales, similar al del bloqueo de SRA en otras nefropatías.

## TABLAS

**Tabla 1. Manifestaciones renales de la PQRAD (19).**

Síntomas	Causa
Anomalías de la función renal	Defectos concentración urinaria
	Reducción amonio urinario
	Reducción flujo sanguíneo renal
Dolor en zona renal	Rotura quiste
	Litiasis renal
	Infección urinaria
Hematuria	Hemorragia quiste
	Cólico reno-ureteral
	Carcinoma renal
Proteinuria	En caso de proteinuria, será < 500 mg/d
Hipertensión arterial	SRAA activado
	Alteración relajación vascular endotelio dependiente
	Incremento actividad simpática
Progresión de la enfermedad renal	Compresión y atrofia
	Obstrucción tubular
	Isquemia renal
	Inflamación intersticial
	Apoptosis células túbulo renal

Tabla 1.

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la PQRAD**

Enfermedad	Signos o síntomas diferenciadores	Pruebas diferenciadoras	
Enfermedad quística adquirida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Historia clínica.</li> <li>ERC preexistente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamaño renal suele ser pequeño, al contrario de la nefromegalia quística de la PQRAD; raramente puede existir cierta nefromegalia.</li> <li>Frecuentes quistes hemorrágicos.</li> </ul>	
Quistes simples	<ul style="list-style-type: none"> <li>Común en adultos. Su incidencia aumenta con la edad. Poco frecuente en &lt; 40 años.</li> <li>Ausencia de historia familiar y no cumple criterios de Pei.</li> <li>Raramente se complican.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico basado en ecografía: ausencia de ecos internos, pared bien definida, realce acústico, forma esférica u ovoide.</li> <li>Se utiliza la clasificación de Bosniak.</li> </ul>	
Esclerosis tuberosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angiofibromas faciales, manchas hipomelánicas, fibromas ungueales, placas rugosas, tuberos corticales, nódulos subependimarios, astrocitomas gigantes, linfangioleiomiomatosis pulmonar, rabdomiomas cardíacos, angiomiolipomas renales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis mutacional de genes TSC1 y TSC2.</li> <li>Más frecuente angiomiolipomas que quistes. Más frecuentes en TSC2 que en TSC1.</li> <li>Síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1: PQRAD de inicio temprano y esclerosis tuberosa por delección que abarca ambos genes.</li> </ul>	
Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinoma renal, hemangioblastoma retinal o del sistema nervioso central, feocromocitomas, quistes pancreáticos y cistoadenomas epididimarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis mutacional gen VHL.</li> </ul>	
Enfermedad por mutaciones en el gen HNF1B	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM tipo 2, quistes renales, hipoplasia renal, agenesia renal, riñones hiperecolicos, alteraciones genitales, hipomagnesemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis mutacional gen HNF1B.</li> </ul>	
Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante por mutaciones en los genes UMOD/MUC1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nefropatía tubulointersticial, gota frecuente o hiperuricemia, a veces quistes en la unión córticomedular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RNM muestra a veces quistes en la unión córticomedular.</li> <li>Análisis mutacional del gen UMOD y del gen MUC1.</li> </ul>	
Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante por mutaciones en el gen REN	<ul style="list-style-type: none"> <li>ERC, hipotensión, quistes, hiperuricemia, hipertensión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis mutacional del gen REN</li> </ul>	
Síndrome orofaciodigital tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solo afecta a mujeres. Letal en varones.</li> <li>Patrón radiológico similar a la PQRAD pero menor aumento de volumen renal en 70% de pacientes adultos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis mutacional del gen OFD1.</li> </ul>	
Espangiosis renal o ectasia renal preciliar o enfermedad de Cacchi-Ricci	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de historia familiar o autosómica dominante.</li> <li>Imagen radiada por urografía.</li> <li>Frecuente litiasis.</li> <li>Dilatación de túbulos colectores a nivel de pirámides.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>UIV.</li> </ul>	
Poliquistosis renal autosómica recesiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico neonatal-infancia habitualmente</li> <li>Siempre fibrosis hepática mas o menos sintomática</li> <li>Adultos insuficiencia renal con riñones quísticos de tamaño normal o algo aumentado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis mutacional gen PKHD1</li> </ul>	
Síndrome HANAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quistes, hematurias ERC, rampas musculares, aneurismas intracraneales, cataratas, tortuosidades retinianas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis mutacional en el gen COL4A1</li> </ul>	
<b>PQRAD</b>	<b>PQRAD</b> <b>ERCT</b> <b>PQH</b>		
ADPLD-PRKCSH	Asente o leve	No	Moderada a severa
ADPLD-SEC3	Asente o leve	No	Moderada a severa
ADPLD-LRP5	Asente o leve	No	Moderada a severa
ADPLD-GANAB			
ADPLD-ALGB			
ADPLD-SEC6B			

RM: resonancia nuclear magnética, UIV: urografía intravenosa

Tabla 2.

<b>Tabla 3. Criterios diagnósticos ecográficos para PQRAD</b>
<b>Criterios de Ravine (1994) para los pacientes con riesgo de mutación PKD1:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Por lo menos 2 quistes en los riñones o 1 quiste en cada riñón en pacientes menores de 30 años</li> <li>• Por lo menos 2 quistes en cada riñón en pacientes con edades entre 30-59 años</li> <li>• Al menos 4 quistes en cada riñón en pacientes de 60 años o mayores</li> </ul>
<b>Criterios de Pei (2009) para los pacientes con PQRAD con un genotipo desconocido e historia familiar positiva (=Criterios de Ravine modificados):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres o más quistes renales (unilaterales o bilaterales) en pacientes de 15 a 39 años</li> <li>• Dos o más quistes en cada riñón en pacientes de 40 a 59 años</li> </ul>
La presencia de menos de 2 quistes renales ofrece un valor predictivo negativo del 100% y puede considerarse suficiente para descartar la enfermedad en personas en riesgo de más de 40 años.

Tabla 3.

<b>Tabla 4: Criterios diagnósticos por resonancia magnética para PQRAD</b>
Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de padecer PQRAD:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;10 quistes entre los dos riñones: PQRAD</li> <li>• &lt; 10 quistes entre los dos riñones: no PQRAD</li> </ul>
Sujetos entre 16 y 40 años con riesgo de padecer PQRAD y que deseen ser donantes renales
< 5 quistes entre los dos riñones: aceptable como donante

Tabla 4.

<b>Tabla 5. Pruebas radiológicas en pacientes con PQRAD y dolor, fiebre o sangrado</b>				
Prueba	Ventajas	Ventajas adicionales	Desventajas	Indicación
Radiografía simple de abdomen	Económica, accesible		Radiación, no evalúa los quistes	Evaluación inicial de dolor abdominal
Ecografía abdominal/renal	Puede identificar obstrucción de la vía urinaria, litiasis y quiste complicado	Diagnóstico de PQRAD, informa de tamaño renal	No diferencia entre infección o hemorragia quística	Evaluación inicial de dolor abdominal/fiebre
TC	Sensible para distinguir litiasis, pueden observarse imágenes sugestivas de hemorragia intraquistica reciente, y, a veces, sugerentes de infección (gas, nivel intraquistico, aumento de densidad de la grasa cercana)	Estimación del volumen renal; estimación de la fibrosis intersticial, litiasis*	Radiación, suele identificar múltiples imágenes de quistes complicados, no diferencia bien entre infección o hemorragia quística antigua, con frecuencia no se puede usar contraste por insuficiencia renal, contraste puede iluminar parénquima normal periquiste.	Evaluación inicial de dolor abdominal/fiebre
RM	Secuencias T1 y T2 similares al TC. RM DWI muestra cambios en quistes infectados		Menor disponibilidad, no diferencia entre infección o hemorragia en T1/T2, con frecuencia no se puede usar contraste por insuficiencia renal, contraste puede iluminar parénquima normal periquiste.	Evaluación de fiebre si TC no resolutorio
18F-FDG PET/TC	Prueba de elección para localizar de forma precisa un quiste renal o hepático infectado, puede localizar otros focos de infección		Radiación, caro, poco disponible, no criterios definidos para diagnóstico y seguimiento de quistes infectados, detecta también tumores y hematomas, posible interferencia de la insuficiencia renal en la eliminación del marcador	Toma de decisiones en pacientes con mala evolución cuando ha fracasado imagen tradicional, especialmente si fiebre persistente
Gammagrafía con leucocitos marcados con Galio o Indio radiactivos	Localiza la inflamación		Poco disponible, preparación tarda 48h, requiere manipulación externa de leucocitos, poca precisión, solo es positivo en 50% de los casos	Considerar si no disponibilidad de PET/TAC cuando ha fracasado imagen tradicional
Arteriografía	Diagnóstico y posible tratamiento de hemorragia quística activa grave		Radiación, invasivo, posible nefrotoxicidad por contraste	Hemorragia grave

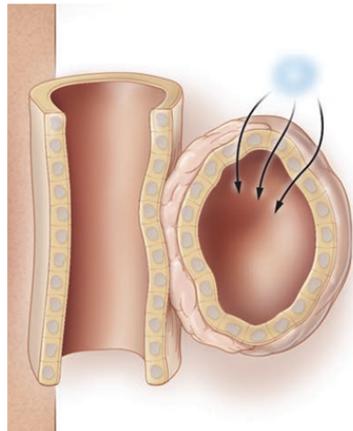
TC: tomografía axial computerizada RM: resonancia nuclear magnética DWI: diffusion-weighted imaging. DWI: diffusion-weighted imaging.

Tabla 5.

<b>Tabla 6. Indicadores para el diagnóstico genético de PQRAD</b>
<b>a) Características individuales</b>
<i>Donante vivo potencial</i>
<i>Hay que individualizar cada caso teniendo en cuenta la edad, la severidad de la enfermedad en la familia y las pruebas de imagen.</i>
<i>Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD. Especialmente indicado:</i>
Quando los hallazgos radiológicos son atípicos (p. ej. asimetría renal muy marcada, múltiples quistes pequeños, insuficiencia renal en presencia de riñones quísticos de tamaño normal).
En pacientes con una afectación muy leve.
En pacientes con manifestaciones extrarrenales atípicas de PQRAD.
<i>Quando se requiere una relativa información pronóstica, ya que las mutaciones PKD1 truncantes se asocian a un peor pronóstico que las PKD1 no truncantes y las mutaciones PKD2 se asocian a un mejor pronóstico que las PKD1.</i>
<i>Pacientes con un inicio muy precoz de la enfermedad.</i>
En familias con presentación típica de PQRAD pero con un familiar con presentación muy precoz, el estudio genético puede identificar un alelo hipomórfico además del alelo con la mutación patogénica o un alelo hipomórfico en ambas copias de PKD1 .
En pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD y en los que no se han identificado mutaciones en el gen PKHD1 (causante de la poliquistosis renal autosómica recesiva) o con características radiológicas de PQRAD.
<i>Pacientes con o sin antecedentes familiares que desean un futuro diagnóstico genético preimplantacional o prenatal.</i>
<b>b) Características familiares</b>
Familias con múltiples familiares con quistes renales con patrón radiológico atípico de PQRAD, candidatos a un diagnóstico diferencial de otras enfermedades renales quísticas.

Tabla 6.

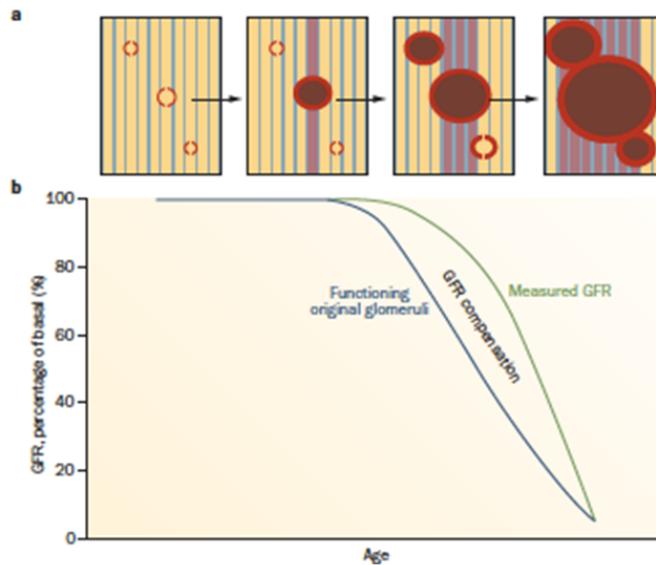
### Figura 1: Quistogénesis renal



Como consecuencia de alteración en las poliquistinas, los quistes se desarrollan en forma de dilataciones de túbulos renales. A medida que aumenta su tamaño las conexiones con los túbulos desaparecen y se convierten en sacos aislados (Graham N Eng J Med 2008)

Figura 1.

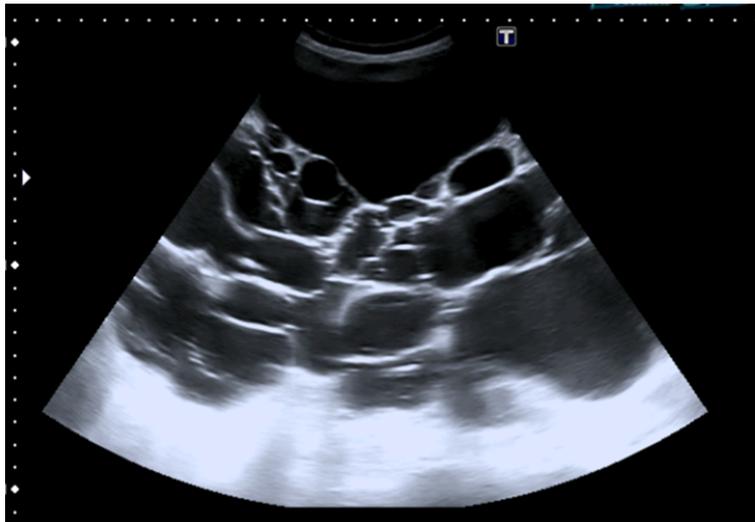
### Figura 2: Hipótesis de la obstrucción tubular



La compresión de un quiste a los túbulos colindantes produce obstrucción y anula la nefrona que acaba en ese túbulo.  
*GRANTHAM JJ ET AL NAT REV NEPHROL 2011*

Figura 2.

Figura 3: Riñones Poliquisticos



Riñones desdiferenciados, con múltiples formaciones quísticas, ovoideas, anecoicas, con refuerzo posterior.

Figura 3.

Figura 4: Poliquistosis renal bilateral.

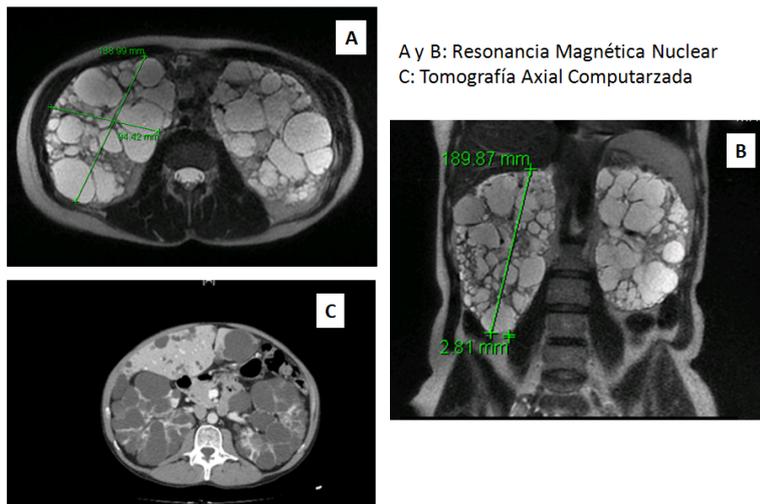


Figura 4.

Figura 5: Algoritmo Diagnóstico para Rápidos Progresores

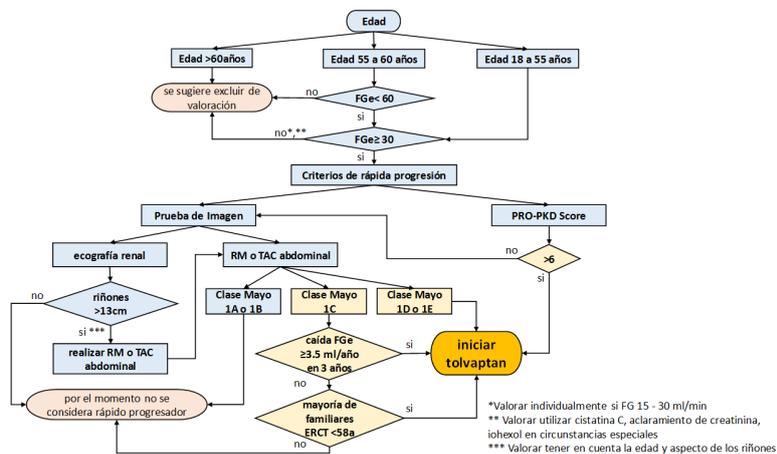


Figura 5.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soroka S, Alam A, Bevilacqua, Girard LPh, Komenda P, Loertscher R et al. Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of ADPKD: A Canadian Expert Consensus. *Can J of Kidney Health and Disease* 2017; 4:1-12. [Pubmed]
2. International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995; 81:289-98. [Pubmed]
3. Mochizuki T, Wu g, Hayashi T et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272:1339-42. [Pubmed]
4. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76:149-168. [Pubmed]
5. Cai Y, Fedeles SV, Dong K, et al. Altered trafficking and stability of polycystins underlie polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 5129-44. [Pubmed]
6. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Le Meur Y, Chen JM, Ferec C. Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. *Hum Mut* 2014; 35: 1393-406. [Pubmed]
7. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 13-23. [Pubmed]
8. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase  $\alpha$  subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 1193-207. [Pubmed]
9. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic mutations to DNAJB11 cause atypical autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2018; 102: 832-44. [Pubmed]
10. Grantham JJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1477-85. [Pubmed]
11. Seeger-Nukpezah T, Geynisman DM, Nikonova AS, et al. The hallmarks of cancer: relevance to the pathogenesis of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11:515-34. [Pubmed]
12. Reeders ST. Multilocus polycystic disease. *Nat Genet* 1992; 1:235-7. [Pubmed]
13. Qian F, Watnick TJ. Somatic mutation as mechanism of cyst formation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 1999; 68:237-42. [Pubmed]
14. Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17:118-30. [Pubmed]
15. Leonhard WN, Happe H, Peters DJ. Variable cyst development in autosomal dominant polycystic kidney disease: the biological context. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:3530-8. [Pubmed]
16. Qian Q, Li A, King B, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2003; 37:164-71. [Pubmed]
17. Boucher C and Sandford R. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD, MIM 173900, PKD1 and PKD2 genes, protein products known as polycystin-1 and polycystin-2). *Eur J Hum Genet* 2004; 12:347-54. [Pubmed]

18. Irazabal MV, Huston J 3rd, Kubly V, Rossetti S, Sundsbak JL, Hogan MC, Harris PC, Brown RD Jr, Torres VE: Extended follow-up of unruptured intracranial aneurysms detected by presymptomatic screening in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1274-85. [Pubmed]
19. Zhou, J. and Pei, Y. (2008) Autosomal dominant polycystic kidney disease. In: *Molecular and Genetic Basis of Renal Disease*, pp. 85-117, Mount, D. B. and Poliak, M. R. (eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, USA [Pubmed]
20. Ulrich-Muller R and Benzing T. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease-state of the art. *Clin Kidney J* 2018; 11 (Suppl 1): 2-13. [Pubmed]
21. Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:205-212. [Pubmed]
22. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Osborn SL, Harmon AJ, Sundsbak JL, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(1):16072. [Pubmed]
23. Harris PC, Rossetti S. Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:197-206. [Pubmed]
24. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:746-753. ? [Pubmed]
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1-150. [Pubmed]
26. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, Birn H, Capasso G, Covic A, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:33748. [Pubmed]
27. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl 4):95105. [Pubmed]
28. Furlano M, Loscos I, Martí T, Bullich G, Ayasreh N, Rius A, Roca L, Ballarín J, Ars E, Torra R. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Clinical Assessment of Rapid Progression. *Am J Nephrol* 2018; 48(4):308-317. [Pubmed]
29. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood Pressure in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/NEJMoa1402685
30. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone R. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2019; 393:919-35.
31. Torres V. Water for ADPKD? Probably, Yes Water for ADPKD? Probably, Yes. *J Am Soc Nephrol* 17: 2089-2091, 2006. doi: 10.1681/ASN.2006060603
32. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(25):240718. [Pubmed]
33. Shoaf SE, Chapman AB, Torres VE, Ouyang J, Czerwiec FS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: Phase 2 trials for dose selection in the

pivotal phase 3 trial. *J Clin Pharmacol* 57: 906-917, 2017. [Pubmed]

34. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;32(7):1262.

doi:10.1093/ndt/gfx043. [Pubmed]

35. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal M V, et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1153-1161.

doi:10.2215/CJN.01520218 [Pubmed]

---