Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · CONGÉNITAS Y HEREDITARIAS ID NC-069

Síndromes Hereditarios con Afectación Renal

Juan Alberto Piñero Fernández[1], María José Lorente Sánchez[1], María Juliana Ballesta Martínez[2], Carmen Vicente Calderón[3]

[1] Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
[2] Unidad de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
[3] Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Actualizado el **1 de octubre de 2025**

Palabras clave: cakut, coloboma-renal, OMIM, quistes renales y diabetes

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Juan Alberto Piñero Fernández, María José Lorente Sánchez, María Juliana Ballesta Martínez, Carmen Vicente Calderón. Síndromes Hereditarios con Afectación Renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2025 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/sindromes-hereditarios-con-afectacion-renal/

CONTENIDO

Introducción 1
Malformaciones congénitas renales y de vías urinarias: CAKUT 3
Desarrollo embriológico del sistema urinario 4
Síndromes hereditarios con afectación renal 5
Síndromes hereditarios asociados a CAKUT 5
Síndromes de microdeleción con afectación renal 19
Asociaciones con afectación renal de probable causa genética 22
Otros síndromes hereditarios con posible afectación renal 23
CAKUT en anomalías cromosómicas numéricas 26
Conclusiones 26
Referencias bibliográficas 27

Introducción

Los síndromes hereditarios con afectación renal son un conjunto heterogéneo de enfermedades con afectación del aparato urinario, que asocian alteraciones en otros órganos, con un origen genético o cromosómico, y por tanto con posibilidad de transmisión a la descendencia.

Definimos "Síndrome" como la ocurrencia, no debida al azar, en un mismo individuo de dos o más anomalías relacionadas etiológicamente **[1]**. Asimismo, definimos "Asociación" cuando existe un patrón no aleatorio de anomalías congénitas que ocurren conjuntamente con mayor frecuencia a la esperable pero no se ha identificado la causa. Por tanto, en el momento en que se identifica el defecto genético las asociaciones pasan a considerarse síndromes.

El término “Síndrome” no indica por sí sólo una etiología genética o cromosómica. En el diagnóstico diferencial de pacientes con anomalías congénitas múltiples debemos considerar la posibilidad de una herencia multifactorial o bien factores ambientales, como por ejemplo las anomalías renales asociadas al síndrome alcohólico-fetal.

Se define fenocopia como a aquellos individuos que expresan un fenotipo similar a los afectados por una enfermedad genética, pero que carecen del defecto molecular, siendo el causante un factor ambiental.

Los pilares básicos para el diagnóstico de estas enfermedades son la anamnesis y la exploración física. La anamnesis debe incluir datos raciales y geográficos dado que la incidencia de síndromes puede estar incrementada en ciertas poblaciones. Es importante investigar exhaustivamente los antecedentes familiares, así como la realización de un árbol genealógico con el fin de establecer el patrón de herencia. En algunos casos la penetrancia incompleta y la expresividad variable intrafamiliar dificulta la categorización de familiares sanos o afectados. Se define penetrancia como la proporción de individuos con un defecto molecular que muestran signos clínicos de esa enfermedad. No debemos olvidar que en muchas ocasiones no existen antecedentes familiares, siendo el defecto genético “de novo”, al producirse una mutación nueva en las células germinales de los padres o en el cigoto.

Debemos ser exhaustivos y ordenados en la exploración física. La detección de rasgos dismórficos (características físicas que no están dentro del rango normal de los individuos sanos) pueden ser fundamentales en el proceso diagnóstico. Se recomienda que estas apreciaciones clínicas sean comprobadas con medidas antropométricas que permitan comparar con percentiles por edad y sexo. Unos ejemplos son la medida de la distancia interpupilar o la medición de segmentos corporales. Tras la exploración determinaremos qué hallazgos son más relevantes, y pueden servirnos como “signos guía” en el diagnóstico. La presencia de rasgos dismórficos múltiples nos debe llevar siempre a considerar la posibilidad de un síndrome. Es de interés que algunos rasgos pueden ser evolutivos por lo que se aconseja la reevaluación a lo largo de la vida.

Al ser enfermedades poco frecuentes y con afectación multisistémica el enfoque diagnóstico debe ser multidisciplinar y en la mayoría de ocasiones precisa de variadas exploraciones complementarias como estudios bioquímicos, pruebas de imagen y estudios genéticos.

El diagnóstico genético específico viene determinado por la sospecha diagnóstica. Es importante recordar que un mismo síndrome puede estar causado por distintos genes lo que se define como heterogeneidad genética. Si la sospecha clínica es de una entidad de etiología cromosómica, optaremos por técnicas citogenéticas de alta resolución como los microarrays cromosómicos. Estas técnicas nos van a permitir detectar variaciones del número de copias (CNVs), definidas como la ganancia o pérdida de DNA en la línea germinal. Frecuentemente son la primera elección en cuadros de anomalías congénitas múltiples o en pacientes con afectación cognitiva.

Si la sospecha es de etiología monogénica optaremos por técnicas de secuenciación masiva (NGS, Next Generation Sequencing). Estas técnicas han desplazado el uso de la secuenciación clásica (Sanger) de un gen específico.

Dada la alta heterogeneidad genética de muchos de los síndromes, así como la alta frecuencia de fenotipos no específicos se opta por el exoma dirigido o NGS basada en panel de genes. Estos estudios nos permiten estudiar de forma simultánea un amplio número de enfermedades monogénicas, con un buen perfil de costo-efectividad. Progresivamente se han incorporado nuevas técnicas moleculares que permiten ampliar la profundidad del estudio en casos no filiados; como son el análisis del exoma completo (WES, Whole Exome Sequencing), el Trio-WES (WES enfermo y de sus progenitores sanos), y la secuenciación genómica completa (WGS Whole Genome Sequencing). El actual y futuro desarrollo de estas técnicas va a permitir la capacidad adicional de detectar CNVs.

Las estrategias actuales de secuenciación vienen guiadas por el fenotipo del paciente, usando el sistema HPO (Human Phenotype Ontology). Este sistema utiliza unos términos codificados y estandarizados para describir las características fenotípicas humanas; por ejemplo, la agenesia renal HP:0000104. Una vez que se dispone de la secuenciación genética, el análisis bioinformático prioriza los genes asociados a esos HP, con lo que se enfoca el estudio a las variantes más probables que puedan explicar ese fenotipo.

Las técnicas de secuenciación masiva han permitido la detección de nuevos genes y fenotipos, así como la posibilidad de estudiar a genes candidatos. Sin embargo, también existen limitaciones, como las propias de la técnica, la complejidad en la interpretación de los resultados, la detección de variantes de significado incierto y la presencia de hallazgos incidentales no buscados.

Es necesario considerar la complejidad del diagnóstico genético ante la posibilidad de otros tipos de herencia (trialélica, mitocondrial, mosaicismos somáticos/germinales, alteraciones en el imprinting, disomía uniparental), expresividad variable por genes reguladores y aspectos epigenéticos que modifican la expresión de los genes.

Llegar a un diagnóstico genético etiológico nos va a permitir implantar un programa de seguimiento específico, establecer las opciones terapéuticas, prever posibles complicaciones y el asesoramiento genético familiar, planteando las opciones reproductivas y el riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Ante el amplio número de síndromes hereditarios con afectación renal, incluimos en la presente revisión el grupo de enfermedades que consideramos más significativas por su frecuencia y/o características clínicas. En el presente capítulo nos centraremos en los principales síndromes asociados a malformaciones del sistema urinario. Los síndromes hereditarios asociados a glomerulopatías, ciliopatías y tubulopatías serán tratados en capítulos específicos. Cada síndrome viene acompañado de su número OMIM de fenotipo (OMIM Online Mendelian Inheritance in Man). OMIM es una base de datos online de enfermedades humanas con base genética, en la que el lector puede ampliar la información de cada enfermedad: http://www.omim.org/

Malformaciones congénitas renales y de vías urinarias: CAKUT

Las malformaciones congénitas del riñón y las vías urinarias, también conocidas con el acrónimo inglés CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) son el resultado de una alteración en el desarrollo embriológico del aparato urinario.

Las CAKUT son las anomalías congénitas más frecuentes, afectando a 3-6 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos **[**2**]** y son la principal causa de enfermedad renal crónica en las primeras tres décadas de la vida **[**3**]**.

Un 40-50% de los pacientes pediátricos que llegan a enfermedad renal terminal (ERT) es debido a una CAKUT. En adultos esta cifra baja en la bibliografía clásica al 5% pero probablemente esté infraestimado dada la mejoría en la supervivencia actual de estos pacientes **[**4**]**.

La mayoría son esporádicas, aunque en un 10-20% muestran una agregación familiar. Esta agregación traduce en la mayoría de ocasiones una herencia multifactorial (genética y ambiental) o poligénica. En ocasiones forman parte de una entidad sindrómica específica. La detección de una causa monogénica se sitúa en torno al 10-15% de los casos, y un 5% se explican por una CNV. La rentabilidad diagnóstica es más alta en la hipodisplasia renal, en casos bilaterales, si existen antecedentes familiares positivos y/o cuando se asocian anomalías extrarrenales.

En la **(Figura 1)**se detallan las manifestaciones extrarrenales asociadas con las principales CAKUT monogénicas.

Las CAKUT se clasifican en varios grupos: anomalías del parénquima renal, anomalías del tracto urinario superior e inferior y anomalías en la posición renal.

Las anomalías del parénquima renal incluyen la agenesia renal, la hipoplasia y la displasia renales. La agenesia renal se define como la ausencia de riñón y uréter. La hipoplasia y la displasia renal son términos histopatológicos. La hipoplasia se define como la disminución en el número de nefronas; a menudo sólo un 20-30% del número normal, asociada a hipertrofia glomerular y tubular, y alteraciones en la membrana basal y la cápsula de Bowman. Se habla de displasia renal ante la presencia en el parénquima renal de elementos displásicos tales como la fibrosis intersticial, la presencia de túbulos primitivos (en ocasiones con dilataciones quísticas) o la presencia de tejido no renal. Habitualmente la hipoplasia y la displasia renal van asociadas. En la práctica clínica hablamos de hipodisplasia renal ante un paciente con unos riñones pequeños, mal diferenciados o hiperecogénicos, de origen congénito. La hipodisplasia renal puede estar asociada a otras CAKUT. La forma más grave de displasia renal es la displasia renal multiquística que consiste en la sustitución del parénquima renal funcionante por quistes no comunicantes de distinto tamaño.

Las anomalías del tracto urinario superior e inferior incluyen el doble sistema excretor, la estenosis de la unión pieloureteral, el megauréter estenótico por estenosis de la unión ureterovesical, el reflujo vesicoureteral, el uréter ectópico, el ureterocele, la extrofia vesical y las válvulas de uretra posterior.

Las principales anomalías en la posición renal incluyen el riñón ectópico, el malrotado y el riñón en herradura.

Desarrollo embriológico del sistema urinario

Con el fin de comprender mejor la formación de CAKUT y el papel de los distintos genes en la embriogénesis del sistema urinario, describiremos brevemente el desarrollo de este.

El riñón procede embriológicamente del mesodermo intermedio (cordón nefrógeno). A partir de la 4ª semana de gestación surgen en el cordón nefrógeno, secuencialmente, tres zonas denominadas pronefros, mesonefros y metanefros. Del metanefros embrionario se originará el riñón.

La primera estructura importante derivada del metanefros es la yema ureteral, que es un tejido epitelial que asciende desde el conducto primitivo mesonéfrico de Wolff y que formará los túbulos colectores, cálices, pelvis, uréteres y trígono vesical. La segunda estructura fundamental es el mesénquima metanéfrico, que se transforma en parénquima renal formando los glomérulos y el resto de túbulos renales.

La interacción entre el mesénquima metanéfrico y el conducto mesonéfrico es uno de los pasos más importantes en la embriogénesis renal. Una interacción adecuada induce la aparición de la yema ureteral a partir del conducto mesonéfrico. Esta yema ureteral va ramificándose formando el sistema colector renal. Simultáneamente el tejido mesenquimal metanéfrico sufre una transición de mesénquima a epitelio para formar las vesículas renales, que finalmente formarán las nefronas.

Como ejemplos patológicos, la ausencia de formación de la yema ureteral condiciona una agenesia renal, una yema ureteral demasiado baja desencadena un reflujo vesicoureteral, y un defecto en la interacción entre la yema ureteral y el mesénquima metanéfrico es el origen de la hipodisplasia renal.

El uréter primitivo, formado a partir de la yema ureteral, sufre una obliteración casi completa de su luz en el periodo de alargamiento. Posteriormente sufre una recanalización desde la región media ureteral hacia los extremos. La recanalización completa ocurre en la semana 9ª de gestación. Un fallo en la recanalización del uréter explica la estenosis de la unión pieloureteral y la estenosis ureterovesical.

Además, el riñón se forma en zona pélvica y progresivamente, entre la semana 5ª-8ª de gestación, se desplaza en sentido craneal. Un fallo en su migración explica el riñón ectópico. Los defectos en la cápsula renal provocan la fusión de los polos inferiores con formación de riñones en herradura **[**5**].**

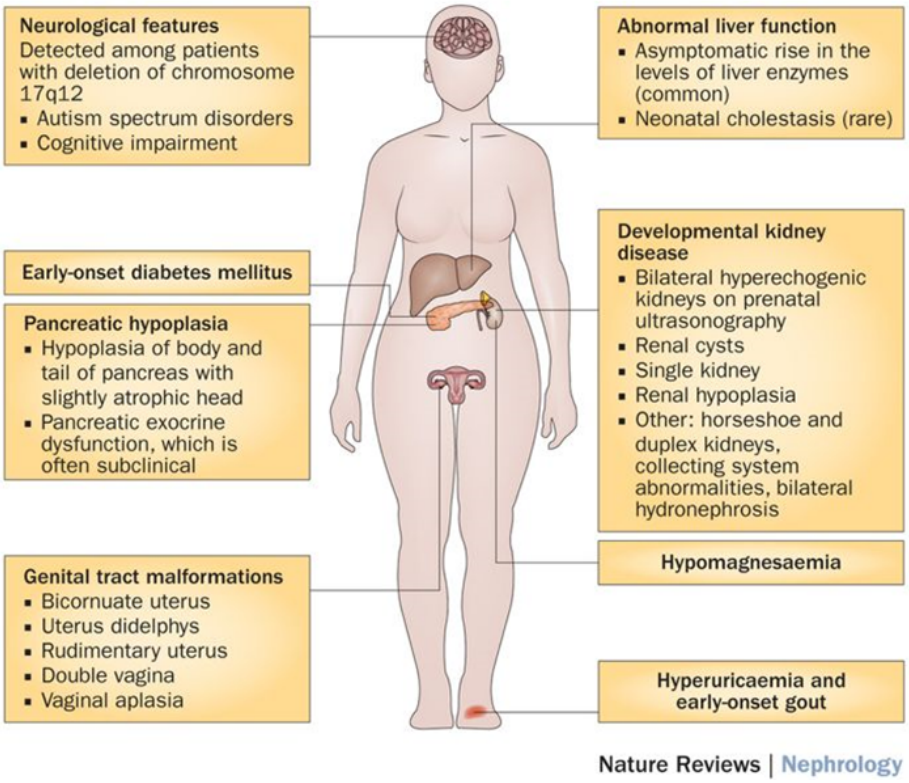
Síndromes hereditarios con afectación renal

Síndromes hereditarios asociados a CAKUT

Síndrome quistes renales y diabetes (OMIM #137920)

También denominado síndrome RCAD (Renal Cysts and Diabetes Syndrome) (Figura 2). Es una enfermedad genética de transmisión autosómica dominante por mutaciones en el gen HNF1β, situado en la banda cromosómica 17q12.

Figura 2: Principales manifestaciones clínicas del síndrome quistes renales y diabetes [8].



Las manifestaciones clínicas principales de esta enfermedad son la nefropatía, la diabetes mellitus tipo MODY, las anomalías genitales, pancreáticas, hepáticas, neurocognitivas y metabólicas. Dado que hay pacientes que no desarrollan diabetes ni quistes renales, la denominación actual más usada es la de enfermedad relacionada con HNF1β.

HNF1β (hepatocyte nuclear factor-1-beta) es un factor de transcripción que participa en el desarrollo de epitelios especializados de varios órganos durante las fases temprana y tardía de la embriogénesis, regulando el ciclo celular y las vías de apoptosis **[**6**]**. Controla la expresión de otros genes, implicados principalmente en la formación del hígado, los riñones, el intestino, los genitales, el páncreas, las glándulas paratiroides y el sistema nervioso. A nivel renal participa en la interacción entre la yema ureteral y el mesénquima metanéfrico, y posteriormente en mantener la polaridad de plano del epitelio tubular. Las mutaciones en HNF1β modifican también la expresión de otros genes implicados en enfermedades quísticas renales como PKHD1, PKD2 y UMOD provocando la aparición de una displasia renal quística **[**7**] [**8**]**.

Respecto al diagnóstico genético, la mayoría de variantes patogénicas identificadas se han descrito en el dominio de unión al ADN y en el dominio de dimerización N-terminal de la proteína. Las variantes patogénicas explican el 41-44% de los casos **[**8**]**. En el resto se identifica una deleción heterocigota del locus 17q12del, que incluye una región de 1.5 Mb, englobando a 14 genes. En el 30-50% de los pacientes la enfermedad es de novo. Respecto a los casos heredados la penetrancia es incompleta y la variabilidad fenotípica intrafamiliar es frecuente. Se ha descrito relación genotipo-fenotipo respecto al pronóstico de la función renal.

La clínica renal es la predominante, afectando al 80-85% de los casos. La nefropatía HNF1β es la enfermedad monogénica más frecuente del desarrollo renal [9], afectando al 20-30% de los fetos con anomalías renales. Puede presentarse como una CAKUT (agenesia renal, ectopia renal, riñón displásico multiquístico, riñones en herradura o anomalías de vías urinarias). Sin embargo, lo más frecuente es la displasia renal quística bilateral, con quistes de predominio cortical aunque con posibilidad de aparición en cualquier parte de la nefrona. Los riñones suelen tener un tamaño normal o pequeño. Otra forma de presentación posible es en forma de enfermedad túbulo-intersticial. En este caso se puede detectar hiperuricemia, hipomagnesemia, hipopotasemia y defectos en la concentración urinaria, sin proteinuria significativa inicial. La hiperuricemia suele ser un marcador precoz de esta enfermedad. La hipomagnesemia también es un hallazgo precoz [10], y su frecuencia aumenta con la edad (63% pacientes adultos); persiste incluso en estadios avanzados de ERC [11]. La hipomagnesemia con hipermagnesiuria es la anomalía más común detectada en las series de casos de pacientes con nefropatía HNF1β [10]. La hipomagnesemia está causada por una disminución en la reabsorción de magnesio en el túbulo distal, debido al fallo en la interacción de HNF1β con el gen FXYD2. En conclusión, la hipomagnesemia puede ser un signo guía de sospecha de este síndrome, especialmente si se asocia a hiperuricemia.

En la forma túbulo-intersticial aislada debe hacerse el diagnóstico diferencial con la nefronoptisis y con el resto de enfermedades renales túbulo-intersticiales autosómicas dominantes como son las causadas por mutaciones en los genes MUC1 (mucina 1), UMOD (uromodulina) y REN (renina).

Respecto al pronóstico renal el 30-50% de los casos evolucionará a enfermedad renal crónica y un 5-15% acabará en enfermedad renal terminal. En el registro europeo [9] se describe mejor supervivencia renal de pacientes con deleción en el locus 17q12. Respecto a las variantes patogénicas, aquellas que afectan al dominio POUs (región proteica con función reguladora sobre el ADN) se asocian con un peor pronóstico renal. Se describe una baja prevalencia de hipertensión arterial en este síndrome.

Las manifestaciones genitales son muy variables. En el varón las malformaciones afectan a estructuras derivadas del conducto de Wolf, como por ejemplo quistes del epidídimo o atresia de deferentes. En la mujer se pueden detectar alteraciones Müllerianas, desde malformaciones leves como un útero bicorne hasta un síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (aplasia congénita del útero y de los 2/3 superiores de la vagina).

El páncreas es el segundo órgano más afectado. Un tercio de los pacientes desarrollarán diabetes mellitus tipo MODY5 (Maturity Onset Diabetes of the Youth), normalmente antes de los 25 años. Suele aparecer más tarde que la clínica renal. Es menos frecuente la aparición de anomalías morfológicas (12% pacientes adultos) [10], como la atrofia pancreática, que en algún caso puede desencadenar insuficiencia pancreática exocrina. De cara al trasplante renal requieren terapia inmunosupresora adaptada al riesgo de desarrollo de una diabetes mellitus post trasplante.

La afectación hepática ha sido habitualmente poco considerada, pero es frecuente (40%). Las formas más habituales son la hipertransaminasemia asintomática, y los cuadros colestásicos con elevación de GGT debidos a la alteración en la ciliogénesis y polarización de células epiteliales biliares, junto con la escasez de conductos biliares interlobulares y la fibrosis periportal **[**6**]**.

En los pacientes con deleción del locus 17q12 existe un riesgo incrementado de alteraciones neurológicas y psiquiátricas tales como dificultades en el aprendizaje, discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, ansiedad y trastorno bipolar. Estas manifestaciones no están presentes en pacientes con mutaciones por lo que se postula que podrían no estar relacionadas directamente con HNF1B, sino con alguno de los 14 genes habitualmente afectados en la deleción de este locus.

Alteraciones en la expresión del HNF1β se han relacionado con un riesgo incrementado de tumores renales, sin ningún subtipo específico, sugiriéndose su papel como proto-oncogen pero aún son insuficientes los estudios en este campo.

Grupos de investigación han desarrollado calculadoras de uso clínico que podrían orientar al nefrólogo sobre la indicación de solicitar el estudio molecular del gen HNF1β **[**10**]**. http://www.hnf1bproject.com

Síndrome coloboma-renal (OMIM #120330)

También denominado síndrome papilo-renal. Es una enfermedad de herencia autosómica dominante, de prevalencia desconocida, causada por mutaciones en el gen PAX2 (paired-box gene), localizado en la banda cromosómica 10q24. Este gen codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo del aparato urinario, ojo y oídos **[**12**]**. PAX2 en uno de los genes más críticos implicados en el desarrollo del aparato urinario. De hecho, actualmente se considera la segunda causa de CAKUT de etiología monogénica. La mayoría de casos ocurren por mutación (95%), con pocos casos descritos por deleción.

La principal manifestación es la hipodisplasia renal (92%). A nivel histológico la lesión típica es la oligomeganefronia, consistente en una reducción del número de glomérulos, pero de tamaño aumentado. PAX2 suprime la apoptosis en el desarrollo de la yema ureteral. Las variantes patogénicas de este gen incrementan la apoptosis, y por tanto reducen el número de nefronas, con la hipertrofia de las restantes.

Menos frecuentemente se asocia a otras CAKUT, como el reflujo vesicoureteral (14%) o la displasia renal multiquística (6-10%). La presentación clínica es muy variable, desde la muerte fetal por una secuencia Potter hasta formas leves asintomáticas en la edad adulta (raras). La mayoría de casos la afectación renal es significativa. La enfermedad debuta en el 41% de los casos entre los 1-10 años de vida, con una edad media de 8.2 años **[**13**]**. Se ha descrito una edad media de enfermedad renal terminal de 19.5 años **[**14**]**. Actualmente se describen pacientes con mutaciones en PAX2 con fenotipo no sindrómico, bien como una hipodisplasia renal aislada o bien como una glomeruloesclerosis segmentaria y focal del adulto **[**15**]**. La proteinuria es la norma en pacientes con CAKUT con mutaciones en PAX2, por lo que se piensa que podrían asociar glomeruloesclerosis, lo que facilitaría la progresión de la ERC **[**16**]**.

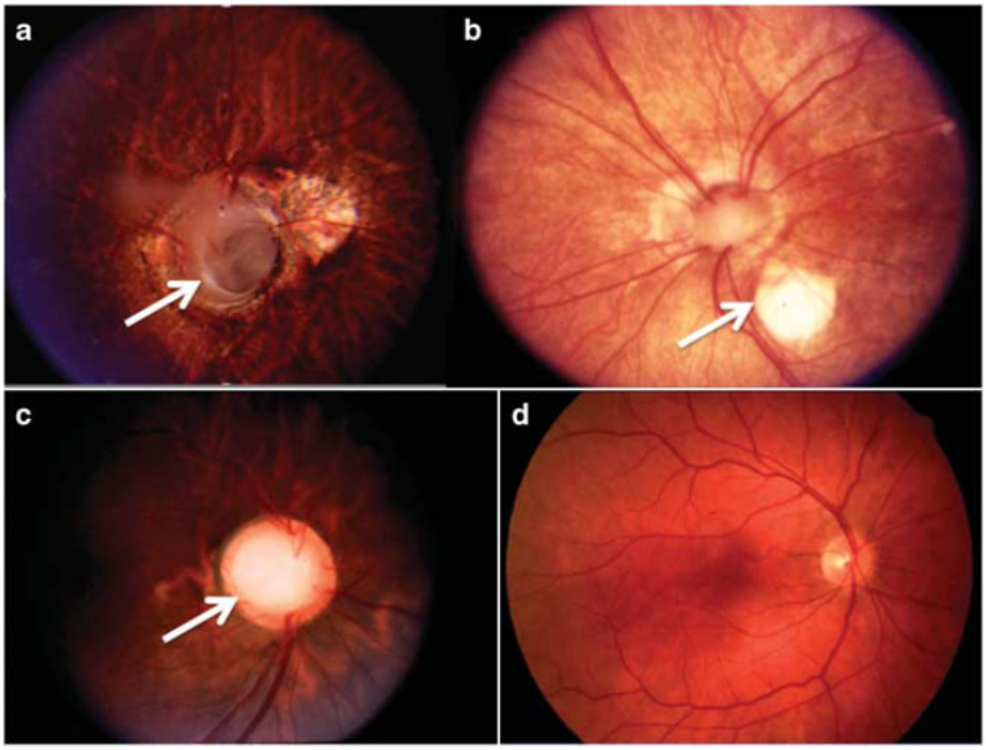
La prevalencia del síndrome coloboma renal está probablemente infraestimada. En una serie amplia de pacientes con CAKUT se detectó mutación en PAX2 en el 6.5% de los casos **[**17**]**; en otra serie de pacientes con CAKUT que precisan trasplante renal se detectó en el 10% **[**18**]**.

Las anomalías en el segmento ocular posterior están presentes en el 77-89% de los pacientes **[**14**]** **[**16**]**. La principal manifestación ocular es la displasia del nervio óptico. Su forma grave se caracteriza por el paso anormal de vasos retinianos, que, en vez de surgir de la parte central, surgen de la periferia; además existe una excavación profunda del nervio óptico y la presencia de tejido fibroglial. Este hallazgo es denominado por muchos oftalmólogos como "coloboma de nervio óptico". Sin embargo, algunos autores encuentran el término confuso porque se asocia erróneamente con un defecto de cierre de la fisura óptica y la formación de un coloboma uveal. De hecho, no se han descrito pacientes con mutación en PAX2 con coloboma de iris. Algunos pacientes sí pueden asociar coloboma de retina. En general las alteraciones oculares son altamente variables **[**19**]** desde pacientes con una leve displasia del nervio óptico sin consecuencias funcionales hasta gran afectación del nervio óptico con riesgo de ceguera. Otros hallazgos menos frecuentes son la microftalmia, el estafiloma escleral, el quiste del nervio óptico y la displasia pigmentaria de la mácula. En conclusión, recomendamos la evaluación de fondo de ojo a todos los pacientes con hipodisplasia renal no filiada.

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son la pérdida de audición de alta frecuencia (7 %), presencia de piel suave, hiperlaxitud articular... Es recomendable la evaluación de otros familiares de riesgo dada la gran expresividad variable intrafamiliar y la penetrancia casi completa (mayor del 99 %).

Las imágenes del síndrome coloboma-renal se ilustran en la (Figura 3) **[**20**]**.

Figura 3: Fotografías de fundoscopia de pacientes con síndrome coloboma-renal con salida periférica de vasos retinianos. a) Disco óptico muy excavado. b) Defecto retiniano. c) Disco óptico aumentado y excavado. d) Retina normal con salida central de vasos retinianos **[20].**



Síndrome branquio-oto-renal (OMIM #113650, #608389)

El Síndrome BOR, también conocido como síndrome de Melnick–Fraser, es una enfermedad de herencia autosómica dominante secundaria a mutaciones en los genes EYA1 (8q13.3; 40-52%), y SIX1 (14q23.1; 4-35%). En un porcentaje significativo de pacientes el defecto molecular es desconocido (15-45%). El principal gen relacionado con el síndrome es EYA1 que codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo del mesénquima metanéfrico, y que junto a los genes SIX controlan la expresión de otros genes implicados en el desarrollo renal como PAX2. El papel de SIX5 en esta enfermedad es controvertido, aunque ha sido descrito en unos pocos pacientes. Un 20% de las alteraciones en el gen EYA1 son causadas por CNVs. La detección de estas variaciones estructurales en el gen EYA1 suponen en ocasiones un reto, requiriendo técnicas moleculares específicas **[**21**]**.

La prevalencia del síndrome es de 1/40.000 niños. Cursa con defectos branquiales, renales y del sistema auditivo. La penetrancia es completa pero la expresividad es muy variable Cuando no existe afectación renal hablamos de síndrome branquio-ótico. Por todo ello actualmente se prefiere hablar de enfermedades del espectro branquio-oto-renal.

Las alteraciones del desarrollo del segundo arco branquial embrionario, presentes en el 50% de los casos, consisten en la presencia de quistes o fístulas laterocervicales. La afectación del oído es la más frecuente (>90%), pudiendo encontrar fositas o apéndices preauriculares, malformaciones de oído externo, medio y/o interno. Por lo tanto, la pérdida auditiva puede ser de

transmisión, neurosensorial o mixta. La detección de una "cóclea desenrollada" (giros cocleares desalineados con ángulo de giro <0.476) es una constante en los pacientes con mutaciones en EYA1 y puede ayudar al diagnóstico **[**22**]**.

La afectación renal está presente en el 67% de los pacientes **[**23**]**. Cursa como una hipodisplasia renal unilateral o bilateral, pudiendo asociarse a otras CAKUT como agenesia renal o malformaciones de vías urinarias. Se han reportado casos de afectación glomerular con proteinuria y glomeruloesclerosis. El 6% de los pacientes con nefropatía acaban en enfermedad renal terminal habitualmente en la edad adulta **[**24**]**.

Dado que el defecto molecular es desconocido en un porcentaje significativo de los pacientes, se han propuesto unos criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad. En ausencia de antecedentes familiares se puede realizar un diagnóstico clínico de síndrome de BOR con 3 criterios mayores o bien dos criterios mayores más dos menores. Si existe un familiar afectado sólo precisa de un criterio mayor. Se incluyen como criterios mayores las anomalías del segundo arco branquial, la sordera, las fositas preauriculares, las malformaciones del pabellón auricular y la nefropatía. Como criterios menores se engloban las anomalías del oído medio, interno, y conducto auditivo externo, los apéndices preauriculares, y otros hallazgos menos frecuentes como las alteraciones del paladar o la asimetría facial.

Las imágenes del síndrome BOR se ilustran en la (Figura 4) **[**25**]**.

Figura 4: Fotografías de paciente con síndrome BOR. A y B) Microtia, fístulas preauriculares. C) Fístulas branquiales [25].



Síndrome de townes-brocks (OMIM #107480)

Enfermedad autosómica dominante secundaria a mutaciones en el gen SALL1 localizado en el locus 16q12.1. Se estima una prevalencia de 1-9/1.000.000 habitantes. La alteración es heredada de un progenitor en la mitad de los casos siendo en el otro 50% una mutación de novo. La deleción del gen es poco frecuente (5%). El gen SALL1 codifica un factor de transcripción en "dedo de zinc" esencial en el crecimiento de la yema ureteral y el desarrollo del tejido metanéfrico **[**26**]**.

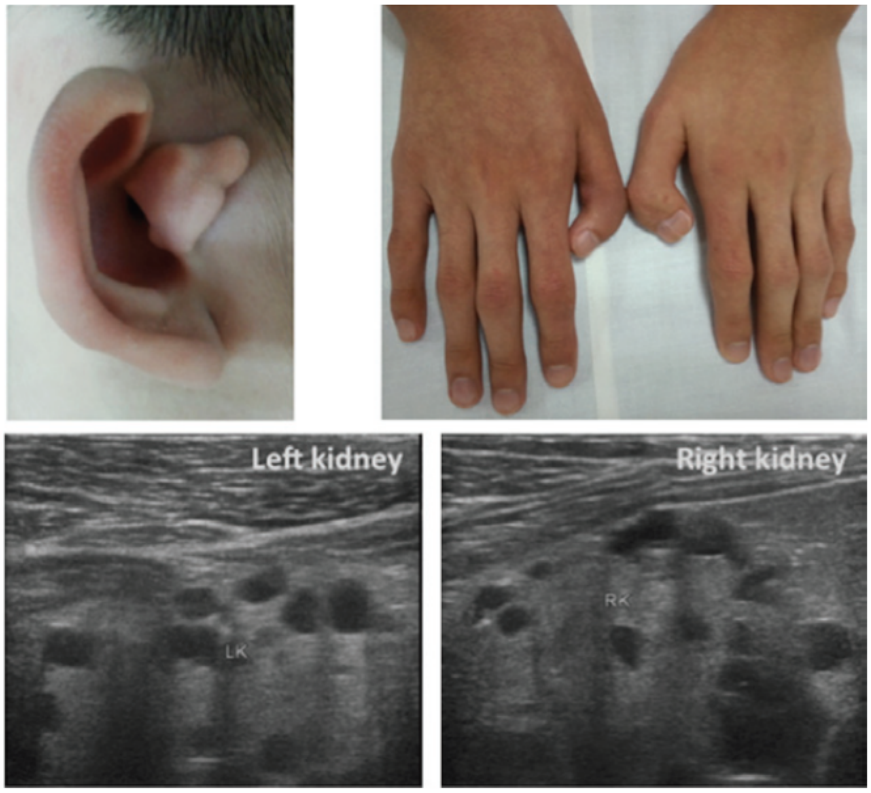
Fenotípicamente cursa con la triada de ano imperforado (84%), anomalías auriculares (87%) y alteraciones en los pulgares (89%) como polidactilia pre-axial, pulgares trifalángicos o hipoplásicos. Puede asociar hipoacusia de conducción y/o sensorial, alteraciones del pie, problemas renales, genitales y cardiacos. La discapacidad intelectual es rara (10%).

La afectación renal ocurre en el 42% de los pacientes y puede llevar a enfermedad renal terminal. Se manifiesta como una hipodisplasia renal y/u otras CAKUT como agenesia renal, riñones en herradura, displasia renal quística... Para la mayoría de las variantes no existe correlación genotipo-fenotipo, siendo la penetrancia completa y la expresividad variable. La evolución a ERC se ha descrito también en pacientes sin CAKUT por lo que se aconseja el seguimiento de la función renal de todos los adultos con síndrome de Townes-Brocks **[**27**]**.

Mutaciones en el gen DACT1 (14q23) explican el fenotipo conocido como síndrome de Townes-Brocks tipo 2, caracterizado por CAKUT, alteraciones esqueléticas, anorrectales y genitales **[**28**]**.

Las imágenes del síndrome de Townes-Brocks se ilustran en la (Figura 5) **[**29**]**.

Figura 5: Fotografías de paciente con síndrome de Townes-Brocks. Presencia de anomalías auriculares, en pulgares y displasia renal quística. Antecedente de atresia anal [29].



Síndrome de kallmann (OMIM #308700 anos1)

Enfermedad con gran heterogeneidad genética (>20 genes) englobada dentro de las deficiencias aisladas de GnRH. La forma clásica de Síndrome de Kallmann está causada por mutaciones en el gen ANOS1 (Xp22.31), con transmisión ligada al cromosoma X. En un número significativo de pacientes con Síndrome de Kallman aún no se ha identificado el gen responsable.

Los síntomas clásicos son el hipogonadismo hipogonadotrópico y alteraciones en el olfato (anosmia o hiposmia) secundarios a una alteración en la migración común de las células neuroendocrinas productoras de GnRH y las neuronas sensoriales olfativas.

La principal manifestación renal es la agenesia renal unilateral, aunque pueden manifestarse como otras CAKUT. El 40% de los pacientes con mutación en ANOS1 tienen afectación renal **[**30**]**. El gen ANOS1 codifica la glicoproteína extracelular llamada anosmina 1, que está implicada en la organogénesis renal (presente en la yema ureteral y membranas basales de los túbulos mesonéfricos).

Síndrome de fraser (OMIM #219000, #617666, #617667)

También llamado síndrome de criptoftalmia-sindactilia. Es una enfermedad genética de transmisión recesiva, con una incidencia de 1/200.000 recién nacidos vivos, causada principalmente por mutaciones en homocigosis en el gen FRAS1 (4q21), y menos frecuentemente en los genes FREM2 (13q13) y GRIP1 (12q14).

La manifestación más frecuente es el criptoftalmos u “ojo oculto”, detectado en el 93% de los pacientes. Consiste en la ausencia de fisura palpebral con aspecto de párpado cerrado. Suele asociarse a microftalmia o anoftalmia.

La sindactilia (dedos fusionados) está presente en el 54% de los casos, y puede afectar a manos y/o pies. Otras comorbilidades posibles son las anomalías laríngeas, genitales, auditivas, nasales, discapacidad intelectual...

Las anomalías renales suelen ser graves, de hecho, el 25% de los afectados fallece prenatalmente por agenesia renal bilateral. El resto suele cursar con agenesia renal unilateral y/o displasia renal quística. Hasta un 20% de los nacidos vivos fallecen en el primer año de vida por los defectos laríngeos o renales.

El Complejo de Fraser es un complejo proteico ternario, conformado por las proteínas FRAS1, FREM1 y FREM2, que recubre la interfaz extracelular epitelial-mesenquimal, implicado en la adherencia de la membrana basal a epitelios durante la organogénesis. A nivel renal participa en la interacción de la yema ureteral con el mesénquima metanéfrico. Se ha descrito que las mutaciones missense en homocigosis en los genes del complejo de Fraser conducen a un fenotipo de CAKUT aislada **[**31**]** frente a las mutaciones truncantes que ocasionarían el fenotipo Fraser completo. La proteína GRIP1 interacciona con el Complejo de Fraser causando el muy infrecuente Fraser tipo 3. Otras mutaciones bialélicas de genes codificadores de proteínas relacionadas con el Complejo de Fraser han sido descritas como causantes de CAKUT aisladas, como en los genes Npnt (nefronectina), ITGA8 (integrina alfa 8), o la VWA2 (Von Willebrand factor A domain containing 2).

Las imágenes del Síndrome de Fraser se ilustran en la (Figura 6).

Figura 6: Fotografías de mortinato con síndrome de Fraser. Criptoftalmos, fisura labial y sindactilia de manos en mortinato con agenesia renal.



Síndrome bnar (OMIM #608980)

Acrónimo inglés (Bifid Nose, Anal and Renal anomalies) de una enfermedad recesiva poco frecuente causada por mutaciones en el gen FREM1 (9p22.3). Como se describe previamente FREM1 participa en el Complejo de Fraser implicado en la organogénesis renal.

Las manifestaciones nasales típicas son nariz ancha y/o bífida con hendidura o muesca central. Presencia de anomalías anales como estenosis o ano anterior. A nivel renal encontramos agenesia renal, displasia renal y malformaciones de vías como reflujo vesicoureteral.

Síndrome de barakat (OMIM #146255)

También conocido por el acrónimo inglés HDR (Hypoparathyroidism, nerve Deafness and Renal disease). Enfermedad rara, de prevalencia desconocida, de transmisión autosómica dominante causada por mutaciones o deleciones en heterocigosis en el gen GATA3 localizado en el locus 10p14. GATA3 es el único gen descrito hasta la fecha, aunque existen pacientes con diagnóstico clínico sin identificación molecular.

GATA3 codifica un factor de transcripción (Glutamil AmidoTransferasa A) con dos dedos de zinc que interviene en el desarrollo embrionario de las glándulas paratiroideas, el oído, el riñón, el timo y el sistema nervioso. GATA3 es indispensable en la formación de la yema ureteral.

La triada característica se objetiva en el 64% de los casos **[**32**]**. El síntoma más común es la sordera "D" (96%) que suele ser bilateral, de debut precoz y con afectación moderada/grave. El hipoparatiroidismo "H" es variable según las series (40-84%) **[**33**]**. Las complicaciones de la hipocalcemia no son excepcionales, y pueden desencadenar daño neurológico. En ocasiones se detectan calcificaciones de ganglios basales por hipocalcemias prolongadas.

La afectación renal "R" es común (57-65%) **[**33**]**, y es el principal factor pronóstico. Habitualmente se presenta como una hipodisplasia renal, una displasia quística o bien otra CAKUT, especialmente agenesia renal y reflujo vesicoureteral. También se describe síndrome nefrótico, hematuria, nefrocalcinosis, acidosis tubular renal y enfermedad renal crónica. La mayor parte de los pacientes desarrollan ERC y a menudo requieren terapia de reemplazo renal.

En ocasiones la presencia de proteinuria, hematuria y sordera lleva a establecer el diagnóstico diferencial con el síndrome de Alport; siendo la hipocalcemia por el hipoparatiroidismo el factor diferenciador. Otro de los principales diagnósticos diferenciales es la microdeleción 22q11.2, donde la triada clásica puede estar presente.

Otras manifestaciones posibles son las cardiacas, oculares o la discapacidad intelectual. Recordar que la expresividad clínica de esta enfermedad es variable y la penetrancia reducida.

Síndrome de alagille (OMIM #118450, #610205)

Enfermedad multisistémica de transmisión autosómica dominante con una frecuencia de 1/30.000-50.000 nacidos vivos **[**34**]**. En más del 89% de los casos está causada por mutaciones en el gen JAG1, localizado en el locus 20p12.2. La deleción del gen JAG1 es poco frecuente (7%). Ocasionalmente es consecuencia de mutaciones en el gen NOTCH2 (1-2%) localizado en la banda 1p12. En el 50-70% de los casos la mutación es de novo. En los casos familiares la expresividad es altamente variable.

Los órganos principalmente afectados son el hígado, el corazón, los ojos y el esqueleto. La afectación renal ocurre en el 39% de los casos **[**35**]**, principalmente como displasia renal. La afectación hepática es la más común (90%) y se manifiesta como una escasez de conductos biliares intrahepáticos, que provocan colestasis crónica. El 15-20% de los pacientes evolutivamente desarrollarán cirrosis y fallo hepático, precisando trasplante. La estenosis periférica de las arterias pulmonares es la cardiopatía más relevante (67%). La afectación hepática y cardiaca son los principales determinantes de morbi-mortalidad. A nivel esquelético pueden existir anomalías en la segmentación vertebral, siendo características las vértebras en mariposa. La principal manifestación ocular del síndrome es un defecto en la cámara anterior del ojo denominado embriotoxon posterior (75%). Consiste en una línea de Schwalbe prominente en el ángulo de la cámara anterior del ojo, sin repercusión visual.

Además, estos pacientes presentan unos rasgos faciales típicos con cara en "triángulo invertido", consistente en una frente prominente, ojos hundidos con hipertelorismo, barbilla puntiaguda y nariz recta con punta bulbosa (Figura 7).

Figura 7: Fotografía de paciente con mutación en JAG1. Rasgos faciales típicos con frente amplia, ojos hundidos, hipertelorismo y barbilla prominente.



Otras alteraciones que pueden asociarse son la talla baja, la artritis crónica, el aumento de los pliegues de flexión digitales, las anomalías vasculares sistémicas y/o cerebrales y el retraso psicomotor (10%).

Las anomalías renales incluyen CAKUT como anomalías de vías, hipoplasia renal o displasia quística. De forma frecuente se describe estenosis de la arteria renal y síndrome de aorta media. Por tanto, es importante el control evolutivo de la presión arterial en estos pacientes, con determinación en ambos miembros superiores por la posibilidad de estenosis arteriales **[**34**]**. A menudo detectamos HTA y estenosis o aneurismas de otras grandes arterias. Se han descrito casos de acidosis tubular renal (9%) y de glomerulopatía/proteinuria (6%) **[**34**]**. En una serie de casos **[**36**]** se objetivó que la mitad de los pacientes mayores de 2 años con nefropatía por Alagille ya tenían aclaramiento de creatinina menor de 90 ml/min/1.73.

El gen JAG1 codifica una proteína de superficie celular que actúa como ligando en la vía de señalización intercelular Notch, mientras el gen NOTCH2 codifica un receptor de esta. Esta vía de señalización está implicada en la morfogénesis renal, jugando un papel destacado en la segmentación de la nefrona y la diferenciación de las estructuras proximales de la misma. También juega un papel destacado en la regeneración renal tras un episodio de fallo renal agudo. La vía se señalización Notch es esencial para la morfogénesis y remodelamiento vascular.

Respecto al gen NOTCH2 encontramos heterogeneidad genética, dado que mutaciones en el último exón del gen (exón 34) causan una entidad diferente llamada Síndrome de Hajdu-Cheney (OMIM #102500). Es una enfermedad dominante rara caracterizada por osteólisis focal distal (falanges), osteoporosis, caída precoz de dientes y dismorfia craneofacial. A nivel renal puede asociar una displasia quística.

Síndrome de charge (OMIM #214800)

Síndrome con anomalías congénitas múltiples previamente denominado "Asociación CHARGE". Pasó a denominarse síndrome con la identificación del defecto molecular. En el 65-70% de los casos se produce por mutaciones en el gen CHD7 (chromodomain helicase DNA-binding protein-7) localizado en la banda cromosómica 8q12.1. Es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, aunque la mayoría de casos son de novo (97%), y la penetrancia es completa. Su incidencia es de 1/12.000-15.000 nacidos vivos.

CHARGE es un acrónimo inglés que describe las principales características clínicas del síndrome (Coloboma of the retina or the iris, Heart anomalies, choanal Atresia, mental Retarded growth and development, Genital and Ear anomalies) (Figura 8). El hallazgo auditivo más predictivo de encontrar mutación en CHD7 es la ausencia o hipoplasia de los canales semicirculares en la resonancia magnética cerebral.

Figura 8: Fotografías de paciente con síndrome de CHARGE por mutación en CHD7. Destacamos la oreja displásica, de baja implantación, con lóbulo pequeño, antihélix prominente y concha triangular.



Tras la identificación del defecto molecular el fenotipo se ha expandido encontrando alteraciones renales, patología de nervios craneales, defectos vestibulares, fisura labial y/o palatina, hipotiroidismo, anomalías traqueo-esofágicas y anomalías SNC – epilepsia.

Las anomalías renales aparecen en el 25-40% de los casos, siendo las principales CAKUT descritas la hipoplasia renal, la agenesia renal unilateral, la ectopia renal, los riñones en herradura, la duplicidad ureteral, el reflujo vesicoureteral y la estenosis de la unión pieloureteral.

Síndrome cakuthed (OMIM #617641)

Síndrome poco frecuente, de transmisión autosómica dominante, causado por mutaciones en el gen PBX1, localizado en el locus 1q23. En ocasiones es causado por una deleción de genes contiguos que incluye a PBX1. Se caracteriza por la presencia de CAKUT, asociada o no a pérdida auditiva, anomalías del oído externo y discapacidad intelectual.

PBX1 es un factor de transcripción que regula genes implicados en la embriogénesis, con papel especialmente relevante en el desarrollo embriológico del aparato urinario y del SNC. La principal manifestación clínica es la renal, con frecuente evolución a enfermedad renal terminal **[**37**]**. El espectro de manifestaciones renales incluye distinto tipos de CAKUT, quistes renales, glomerulopatía y nefrocalcinosis **[**38**]**.

Síndromes de microdeleción con afectación renal

Las CNVs (variaciones número de copia: deleciones/duplicaciones) explican el 5% de las CAKUT sindrómicas y aisladas. Las CNVs más frecuentes se sitúan en los locus 1q21, 4p16, 16-p11.2, 16p13.11, 17q12 (deleción HNF1B) y 22q11.2. Por sus características fenotípicas distintivas nos centraremos en la microdeleción 22q11.2 y la deleción 4p. Asimismo incluimos en este apartado el síndrome de Williams por su asociación con CAKUT y su afectación renovascular.

Síndrome de microdeleción 22q11.2 (OMIM #188400).

Este síndrome de deleción de genes contiguos es la consecuencia de una pérdida de material genético en el brazo largo del cromosoma 22. Su herencia es autosómica dominante, aunque en la mayoría de ocasiones la alteración es de novo (93% de los progenitores no están afectados). Este síndrome incluye a un conjunto de entidades sindrómicas con denominación previa propia pero que refleja distintos fenotipos con una misma causa genética (síndrome de DiGeorge..).

Es el síndrome de microdeleción más frecuente en humanos con una incidencia de aproximadamente 1 caso por cada 2.000-4.000 recién nacidos vivos, aunque probablemente sea mayor por el infra diagnóstico de las formas leves.

Las alteraciones renales sólo ocurren en el 30-40% de los casos sin embargo dada su frecuencia es importante el conocimiento de esta entidad en el campo de la nefrología.

El fenotipo clásico incluye cardiopatía congénita (64%, especialmente anomalías conotruncales), anomalías del paladar (67%), discapacidad intelectual o dificultades en el aprendizaje (70-90%), alteraciones inmunológicas (77%) e hipocalcemia (50%). Los rasgos faciales son

muy sugestivos e incluyen hendiduras palpebrales estrechas, raíz nasal prominente con punta bulbosa, narinas pequeñas y antevertidas, retromicrognatia y pabellones auriculares prominentes (Figura 9) **[**39**]**.

Figura 9: Fotografía de paciente con síndrome de microdeleción 22q11.2. Se aprecian hendiduras palpebrales estrechas, nariz prominente, estrecha, con punta nasal bulbosa y retrognatia.



Las manifestaciones renales más frecuentes son la hipodisplasia y la agenesia renal, siendo posibles otras malformaciones urogenitales como los riñones en herradura, displasia multiquística, hidronefrosis, hipospadias, criptorquidia... Su importancia radica en su frecuencia relativa ya que en series de pacientes con CAKUT se detecta esta entidad en un 1.1% de los casos **[**40**]**, en segundo lugar, tras el síndrome de quistes renales y diabetes (HNF1β, 2.2%).

Respecto a las técnicas de laboratorio disponemos del método clásico de FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), con poca sensibilidad para deleciones de pequeño tamaño e imposibilidad de medir el tamaño del fragmento delecionado. Las técnicas más habituales en la actualidad son el MLPA o la hibridación genómica comparada (CGH).

Se postula una región crítica dentro del locus 22q11.2 (locus LCR22C-LCR22D), que es una deleción recurrente de 370 kb con genes implicados en el desarrollo renal **[**40**]**. Estudios moleculares y funcionales orientan a que la haploinsuficiencia del gen CRKL, es el principal factor genético en los defectos renales detectados en este síndrome **[**40**]**.

Síndrome 4p – wolf-hirschhorn (OMIM #194190)

Es un síndrome de deleción heterocigota de genes contiguos, con pérdida de DNA subtelomérico (locus 4p16.3). Su prevalencia es de 1 caso por cada 50.000 nacidos vivos. Está caracterizado por un retraso en el crecimiento prenatal y postnatal grave, microcefalia, discapacidad intelectual, epilepsia y anomalías congénitas múltiples incluyendo al aparato urinario. Tiene unos rasgos faciales característicos denominada en "casco de guerrero griego" por su puente nasal amplio e hipertelorismo. Otras malformaciones presentes son esqueléticas, cardiacas, hipoacusia, SNC. Las CAKUT están presentes en un 20-25% de los pacientes **[**41**]**, siendo las más frecuentes la agenesia renal, la hipodisplasia y la oligomeganefronia.

Síndrome de williams-beuren (OMIM #194050)

El síndrome de Williams es otro síndrome de deleción de genes contiguos secundario a una deleción en heterocigosis en el locus 7q11.23. Tiene una incidencia de 1 caso por cada 7.500 recién nacidos vivos **[**42**]**. Esta deleción es habitualmente de 1.5-1.8 Mb y suele afectar a 28 genes.

La deleción del gen de la elastina (ELN) explica la afectación cardiovascular. Se define como una arteriopatía por elastina con posibles estenosis en cualquier arteria del organismo. Las manifestaciones más frecuentes son la estenosis aórtica supravalvular (75% casos), la estenosis pulmonar periférica, la estenosis de la aorta abdominal y la afectación renovascular con hipertensión arterial secundaria. La hipertensión arterial está presente en un 50% de los casos **[**43**]**. Además, existe afectación del tejido conectivo con posibilidad de hernias, divertículos, hiperlaxitud articular, piel suave y laxa.

La mayoría de pacientes tienen discapacidad intelectual variable, desde formas leves a graves. Se describen como personas con personalidad muy sociable, siendo extraordinariamente amigables, cariñosos, empáticos, pero con problemas de ansiedad, fobias y atención.

Los rasgos faciales son característicos, con "cara de duende" consistentes en frente amplia, estrechamiento bitemporal, plenitud periorbitaria, nariz corta, filtrum largo, labios gruesos, boca ancha, mandíbula pequeña y pabellones auriculares grandes. El patrón de iris estrellado es característico.

Hay retraso en el crecimiento con talla baja y existe la posibilidad de anomalías endocrinológicas como pubertad precoz, hipotiroidismo, diabetes, hipercalcemia e hipercalciuria. La hipercalcemia es idiopática y se presenta en el 10-50% de los pacientes, siendo más frecuente en los primeros dos años de vida. En consecuencia, se recomienda despistaje de hipercalcemia cada 4-6 meses en los primeros dos años de vida y posteriormente de forma anual. Asimismo, se recomienda despistaje de hipercalciuria anual a todas las edades, sin embargo, la nefrocalcinosis es rara (5-10%). Se deben evitar los suplementos con vitamina D en estos pacientes.

La presencia de CAKUT se describe en el 18-29% de los síndromes de Williams con posibilidad de anomalías en la posición, agenesia renal, hipoplasia renal, displasia renal, anomalías de vías y divertículos vesicales con posible disfunción vesical. El diagnóstico genético es similar a otros síndromes de microdeleción, basándose en técnicas de FISH, MLPA o microarrays cromosómicos,

Asociaciones con afectación renal de probable causa genética

Asociación vacterl (OMIM #192350)

Asociación de anomalías congénitas múltiples con una incidencia de 1/10.000-40.000 nacidos vivos [44]. El diagnóstico es de exclusión y la sospecha clínica se establece ante la presencia de al menos tres de las malformaciones congénitas típicas definidas en el acrónimo VACTERL (Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-Esophageal fistula, Renal anomalies, and Limb abnormalities).

Existe una amplia variabilidad clínica respecto a las anomalías renales, que por otra parte son frecuentes (50-80%). Varían desde agenesia renal, ectopia renal, riñones en herradura, hipodisplasia renal, displasia quística y anomalías de vías urinarias y/o genitales.

En la actualidad su presentación habitual es esporádica y su etiología es desconocida, aunque se han planteados múltiples causas ambientales y/o genéticas. La presencia de casos familiares sugiere la posibilidad de factores hereditarios. Se han postulado varios genes candidatos como implicados en algunos casos de asociación VACTERL [45].

Asociación murcs (OMIM #601076)

También denominada síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser tipo 2. Es una asociación de anomalías congénitas múltiples de prevalencia desconocida, definida por el acrónimo MURCS (MÜllerian duct aplasia, Renal agenesis, Cervicothoracic Somite dysplasia).

Las pacientes tienen amenorrea primaria por una alteración en el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Müller que provoca una aplasia o hipoplasia de útero y de los 2/3 superiores de la vagina. Los genitales externos son normales y el desarrollo de caracteres sexuales secundarios es normal lo que nos ayuda a diferenciar del Síndrome de Turner (monosomía X) donde no están presentes por el fallo ovárico.

Asocian malformaciones renales en el 40% de los casos [46], especialmente agenesia renal unilateral. También se describen anomalías de la posición renal, hipoplasia renal y dilatación de vías excretoras.

Las anomalías esqueléticas principales afectan a vértebras cervicales con presencia de fusión (posible síndrome de Klippel-Feil), hemivértebras, costilla cervical, escoliosis... Además, pueden presentar talla baja y asimetría facial.

Inicialmente se planteó la hipótesis de una enfermedad esporádica con posible origen ambiental, consistente en un fallo en el desarrollo del mesodermo intermedio con defectos en el desarrollo los somitas cérvico-torácicos y del pronefros. Actualmente se postula que el origen es genético, siendo una enfermedad dominante de penetrancia incompleta y expresividad variable.

Otros síndromes hereditarios con posible afectación renal

Dado que el número de síndromes hereditarios con posibilidad de afectación renal es extremadamente amplio, en los apartados anteriores hemos querido destacar las enfermedades más significativas en el campo de la Nefrología. En las siguientes tablas: (Tabla 1)(Tabla 2)(Tabla 3)(Tabla 4)(Tabla 5)(Tabla 6)(Tabla 7)(Tabla 8)(Tabla 9) resumimos las principales características de algunos otros síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal.

Tabla 1. Síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal

SÍNDROME	DEFECTO MOLECULAR	HERENCIA	FENOTIPO PRINCIPAL	ANOMALÍAS RENALES
BECKWITH – WIEDEMANN OMIM #130650	**Alteraciones en locus 11p15:** Pérdida de metilación del centro de imprinting 2 (IC2) del cromosoma materno. 50%. Disomía uniparental paterna 11p15. 20%. Ganancia de metilación del centro de imprinting 1 (IC1) del cromosoma materno. 5%. **Mutación en CDKN1C.** 40% casos familiares, 5-10% casos de novo.	**Variable** según alteración. **Herencia no mendaliana** (imprintig, disomía uniparental) **Autosómica dominante (CDKN1C).**	Macrosomía. Macroglosia. Hemihiperplasia. Hipoglucemia neonatal. Onfalocele. Visceromegalias. Riesgo tumores, embrionarios. Pliegues y hoyuelos en pabellones auriculares.	56% **[47]** Nefromegalia. Displasia medular. Quistes renales. Nefrocalcinosis. Doble sistema excretor.

Tabla 2. Síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal

SÍNDROME	DEFECTO MOLECULAR	HERENCIA	FENOTIPO PRINCIPAL	ANOMALÍAS RENALES
SMITH-LEMLI-OPITZ OMIM #270400 Anomalía síntesis colesterol por déficit del enzima 3 beta-hidroxiesteroide-delta 7-	**DHCR7 (11q13.4)**	**Autosómico Recesivo**	Retraso crecimiento. Microcefalia. Discapacidad intelectual moderada/grave. Dismorfia. Cardiopatía. Fisura palatina. Hipogenitalismo. Polidactilia postaxial. Sindactilia 2-3º dedos de pies.	25% pacientes Hipoplasia renal. Agenesia renal. Quistes corticales. Anomalías de vías.

Tabla 3. Síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal

SÍNDROME	DEFECTO MOLECULAR	HERENCIA	FENOTIPO PRINCIPAL	ANOMALÍAS RENALES
KABUKI OMIM #147920 #300867	**KMT2D** (12q13.12) 75% **KDM6A** (Xp11.3) 3-5%	**Autosómico Dominante** KMT2D **Ligado al cromosoma X** KDM6A	Dismorfia facial parecida a maquillaje actores teatro nipón (Kabuki). Persistencia de almohadillas fetales en pulpejos dedos. Discapacidad intelectual leve/moderada. Retraso crecimiento.	22-28% **[48]** Anomalías posición renal. Displasia renal. Anomalías de vías urinarias.

Tabla 4. Síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal

SÍNDROME	DEFECTO MOLECULAR	HERENCIA	FENOTIPO PRINCIPAL	ANOMALÍAS RENALES
ANEMIA DE FANCONI OMIM #227650 (FANCA) Síndrome de reparación DNA	21 genes. Más frecuente **FANCA** (16q24.3)	**Autosómico recesivo:** 19 genes, FANCA… **Autosómico dominante:** gen RAD51(15q15.1) **Ligado al X:** gen FANCB (Xp22.2)	Fallo médula ósea. Predisposición a tumores sólidos y leucemia. Retraso crecimiento. Anomalías esqueléticas: radio y pulgar hipoplásicos. Discromías. Microcefalia. Anomalías oculares. Anomalías genitales.	20% pacientes. Anomalías posición. Agenesia renal. Hipodisplasia. Anomalías vías.

Tabla 5. Síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal

SÍNDROME	DEFECTO MOLECULAR	HERENCIA	FENOTIPO PRINCIPAL	ANOMALÍAS RENALES
PALLISTER - HALL OMIM #146510	**GLI3** (7p14.1) Modulador vía Sonic Hedgehog (SHH)	**Autosómico dominante**	Hamartoma hipotalámico. Polidactilia. Epiglotis bífida. Anomalías genitales.	41% **[49]**. Hipoplasia renal. Agenesia renal. Quistes renales. Anomalías vías.

Tabla 6. Síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal

SÍNDROME	DEFECTO MOLECULAR	HERENCIA	FENOTIPO PRINCIPAL	ANOMALÍAS RENALES
CENANI - LENZ OMIM #212780	**LRP4** (11p11.2) LDL receptor-related protein 4	**Autosómico recesivo**	Anomalías distales miembros: Sindactilia grave manos y pies. Anomalías carpo y metacarpos. Radio y cúbito cortos.	50% **[50]**. Hipoplasia renal. Agenesia renal.

Tabla 7. Síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal

SÍNDROME	DEFECTO MOLECULAR	HERENCIA	FENOTIPO PRINCIPAL	ANOMALÍAS RENALES
RUBINSTEIN - TAYBI OMIM #180849, #613684	**CREBBP 50-60%** (16p13.3) **EP300 8-10%** (22q13.2)	**Autosómico dominante** (de novo)	Dismorfia. Fallo de medro Discapacidad intelectual. Microcefalia. Pulgares anchos. Criptorquidia.	52% **[51]**. Hidronefrosis. Doble sistema excretor. Reflujo vesicoureteral. Litiasis renal.

Tabla 8. Síndromes hereditarios con posibilidad de participación renal

SÍNDROME	DEFECTO MOLECULAR	HERENCIA	FENOTIPO PRINCIPAL	ANOMALÍAS RENALES
Espectro Zellweger OMIM #214100 (Alteración en la biogénesis	**14 Genes PEX** **PEX1** 70% (7q21.2)	**Autosómico recesivo**	Dismorfia. Encefalopatía malformativa. Leucodistrofia. Polineuropatía. Epilepsia. Ataxia. Condrodisplasia punctata. Fallo hepático. Insuficiencia adrenal. Hipoacusia. Distrofia retina.	En Síndrome de Zellweger (forma grave). Quistes renales corticales. Hiperoxaluria en supervivientes a largo plazo con fallo renal

La denominación actual "Espectro Zellweger" se recomienda frente a las denominaciones previas que describían fenotipos distintos de un mismo trastorno (fallo en la función peroxisomal): Síndrome de Zellweger (forma grave), adrenoleucodistrofia neonatal (forma intermedia) y enfermedad de Refsum (forma tardía) **[52]**.

Tabla 9. Anomalías cromosómicas más frecuentemente relacionadas con malformaciones ren

Anomalías cromosómicas más frecuentemente relacionadas con malformaciones renales.	
CROMOSOMOPATÍA	**ANOMALÍAS RENALES**
Trisomía 18 (Síndrome de Edwards)	10-50%. Riñón en herradura, ectopia renal, doble sistema excretor, hidronefrosis, quistes renales.
Trisomía 13 (Síndrome de Patau)	<50%. Quistes renales, hidronefrosis, riñón en herradura, doble sistema excretor.
Monosomía X (Síndrome de Turner)	>60%. Riñón en herradura, anomalías de vías.

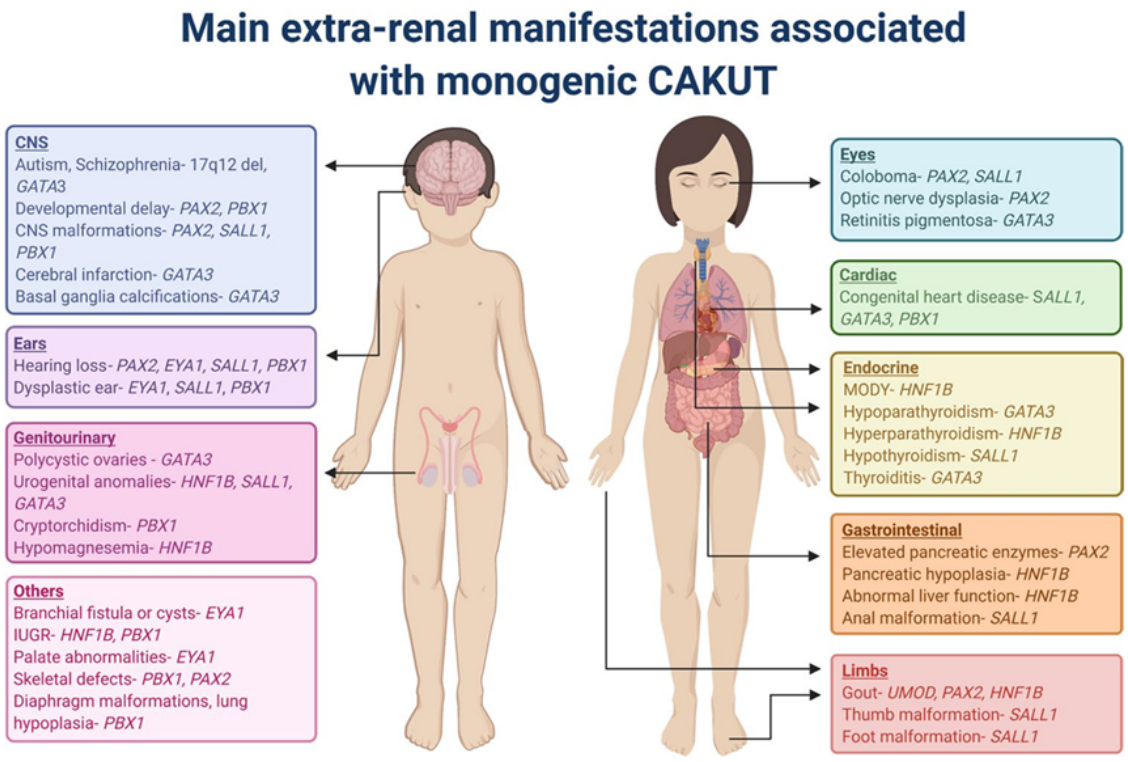
CAKUT en anomalías cromosómicas numéricas

Las anomalías cromosómicas numéricas están asociadas frecuentemente a CAKUT. Los síndromes de Edwards, de Patau y de Turner son los más significativos (Tabla 9). No los incluimos dentro de los síndromes hereditarios al ser casos de novo. En los dos primeros síndromes la supervivencia es muy escasa, de hecho, la mayoría mueren prenatalmente. En el Síndrome de Turner la disgenesia ovárica con ausencia de células germinales es la norma. Respecto a las anomalías renales del síndrome de Down se dispone de un capítulo específico en este tratado electrónico.

Conclusiones

Los síndromes hereditarios con afectación renal constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades raras con morbilidad significativa y de diagnóstico complejo. Las anomalías estructurales y funcionales del sistema urinario condicionan en muchos casos la presencia de una enfermedad renal crónica. El manejo clínico de estos pacientes requiere un abordaje multidisciplinar. El conocimiento de estas enfermedades por parte del Nefrólogo va a permitir mejorar la detección clínica, diseñar programas de seguimiento específico, prever complicaciones y realizar un asesoramiento genético planteando las opciones reproductivas familiares.

Figura 1: Principales manifestaciones extrarrenales en CAKUT monogénicas. Publicado en: Kagan M, Pleniceanu O, Vivante A. The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract [38]



Referencias bibliográficas

1. Galán Gómez E. Indicaciones del estudio genético. Protoc diagn ter pediatr. 2010;1:18-23.

2. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia [published correction appears in Pediatr Nephrol. 2007 Oct;22(10):1685-6]. Pediatr Nephrol. 2007;22(10):1675-1684. doi:10.1007/s00467-007-0479-1

3. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. Pediatr Nephrol. 2014;29(12):2403-2410. doi:10.1007/s00467-014-2884-6.

4. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(1):67-74. doi:10.2215/CJN.03310412.

5. Fanos V, Loddo C, Puddu M, et al. From ureteric bud to the first glomeruli: genes, mediators, kidney alterations. Int Urol Nephrol. 2015;47(1):109-116. doi:10.1007/s11255-014-0784-0.

6. Gambella A, Kalantari S, Cadamuro M, et al. The Landscape of HNF1B Deficiency: A Syndrome Not Yet Fully Explored. Cells. 2023;12(2):307. Published 2023 Jan 13. doi:10.3390/cells12020307.

7. Hiesberger T, Bai Y, Shao X, et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. J Clin Invest. 2004;113(6):814-825. doi:10.1172/JCI20083.

8. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. Nat Rev Nephrol. 2015;11(2):102-112. doi:10.1038/nrneph.2014.232.

9. Buffin-Meyer B, Richard J, Guigonis V, et al. Renal and Extrarenal Phenotypes in Patients With HNF1B Variants and Chromosome 17q12 Microdeletions. Kidney Int Rep. 2024;9(8):2514-2526. Published 2024 May 16. doi:10.1016/j.ekir.2024.05.007.

10. Ko™buc M, Ko™ek MF, Motyka R, et al. Development of a tool for predicting HNF1B mutations in children and young adults with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. Pediatr Nephrol. 2024;39(6):1847-1858. doi:10.1007/s00467-023-06262-9.

11. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. Kidney Int. 2011;80(7):768-776. doi:10.1038/ki.2011.225.

12. Schimmenti LA, Cunliffe HE, McNoe LA, et al. Further delineation of renal-coloboma syndrome in patients with extreme variability of phenotype and identical PAX2 mutations. Am J Hum Genet. 1997;60(4):869-878.

13. Chang YM, Chen CC, Lee NC, Sung JM, Chou YY, Chiou YY. PAX2 Mutation-Related Renal Hypodysplasia: Review of the Literature and Three Case Reports. Front Pediatr. 2022;9:765929. Published 2022 Jan 11. doi:10.3389/fped.2021.765929.

14. Bower M, Salomon R, Allanson J, et al. Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. Hum Mutat. 2012;33(3):457-466. doi:10.1002/humu.22020.

15. Barua M, Stellacci E, Stella L, et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. J Am Soc Nephrol. 2014;25(9):1942-1953. doi:10.1681/ASN.2013070686.

16. Kim JH, Ahn YH, Jang Y, et al. Genotype of PAX2-related disorders correlates with kidney and ocular manifestations. Eur J Hum Genet. 2025;33(4):441-450. doi:10.1038/s41431-025-01822-z.

17. Rossanti R, Morisada N, Nozu K, et al. Clinical and genetic variability of PAX2-related disorder in the Japanese population. J Hum Genet. 2020;65(6):541-549. doi:10.1038/s10038-020-0741-y.

18. Negrisolo S, Benetti E, Centi S, et al. PAX2 gene mutations in pediatric and young adult transplant recipients: kidney and urinary tract malformations without ocular anomalies. Clin Genet. 2011;80(6):581-585. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01588.x.

19. Dureau P, Attie-Bitach T, Salomon R, et al. Renal coloboma syndrome. Ophthalmology. 2001;108(10):1912-1916. doi:10.1016/s0161-6420(01)00722-9.

20. Schimmenti LA. Renal coloboma syndrome. Eur J Hum Genet. 2011;19(12):1207-1212. doi:10.1038/ejhg.2011.102.

21. Cho SH, Jeong SH, Choi WH, Lee SY. Genomic Landscape of Branchio-Oto-Renal Syndrome through Whole-Genome Sequencing: A Single Rare Disease Center Experience in South Korea. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8149. Published 2024 Jul 26. doi:10.3390/ijms25158149.

22. Juliano AF, D'Arco F, Pao J, et al. The Cochlea in Branchio-Oto-Renal Syndrome: An Objective Method for the Diagnosis of Offset Cochlear Turns. AJNR Am J Neuroradiol. 2022;43(11):1646-1652. doi:10.3174/ajnr.A7653.

23. Chang EH, Menezes M, Meyer NC, et al. Branchio-oto-renal syndrome: the mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. Hum Mutat. 2004;23(6):582-589. doi:10.1002/humu.20048.

24. Gigante M, d'Altilia M, Montemurno E, et al. Branchio-Oto-Renal Syndrome (BOR) associated with focal glomerulosclerosis in a patient with a novel EYA1 splice site mutation. BMC Nephrol. 2013;14:60. Published 2013 Mar 18. doi:10.1186/1471-2369-14-60.

25. Wang YG, Sun SP, Qiu YL, Xing QH, Lu W. A novel mutation in EYA1 in a Chinese family with Branchio-oto-renal syndrome. BMC Med Genet. 2018;19(1):139. Published 2018 Aug 7. doi:10.1186/s12881-018-0653-2.

26. Nishinakamura R, Takasato M. Essential roles of Sall1 in kidney development. Kidney Int. 2005;68(5):1948-1950. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00626.x.

27. Leduc F, Brunelle P, Escande F, et al. Townes-Brocks syndrome: genotype-phenotype correlations of SALL1 variants in our series and the literature. Eur J Hum Genet. Published online May 10, 2025. doi:10.1038/s41431-025-01855-4.

28. Webb BD, Metikala S, Wheeler PG, et al. Heterozygous Pathogenic Variant in DACT1 Causes an Autosomal-Dominant Syndrome with Features Overlapping Townes-Brocks Syndrome. Hum Mutat. 2017;38(4):373-377. doi:10.1002/humu.23171.

29. Lin FJ, Lu W, Gale D, et al. Delayed diagnosis of Townes-Brocks syndrome with multicystic kidneys and renal failure caused by a novel SALL1 nonsense mutation: A case report. Exp Ther Med. 2016;11(4):1249-1252. doi:10.3892/etm.2016.3035.

30. Kirk JM, Grant DB, Besser GM, et al. Unilateral renal aplasia in X-linked Kallmann's syndrome. Clin Genet. 1994;46(3):260-262. doi:10.1111/j.1399-0004.1994.tb04238.x.

31. Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, et al. Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. J Am Soc Nephrol. 2014;25(9):1917-1922. doi:10.1681/ASN.2013101103.

32. Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited. Am J Med Genet A. 2018;176(6):1341-1348. doi:10.1002/ajmg.a.38693.

33. Rive Le Gouard N, Lafond-Rive V, Jonard L, et al. HDR syndrome: Large cohort and systematic review. Clin Genet. 2024;106(5):564-573. doi:10.1111/cge.14583.

34. Ranchin B, Meaux MN, Freppel M, Ruiz M, De Mul A. Kidney and vascular involvement in Alagille syndrome. Pediatr Nephrol. 2025;40(4):891-899. doi:10.1007/s00467-024-06562-8.

35. Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. Am J Med Genet A. 2012;158A(1):85-89. doi:10.1002/ajmg.a.34369.

36. Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. Am J Med Genet A. 2012;158A(1):85-89. doi:10.1002/ajmg.a.34369.

37. Nie L, Li Y, Xiao T, Zhang B, Zhao J, Hou W. A Pathogenic Variant of PBX1 Identified by Whole Exome Sequencing in a Chinese CAKUTHED Case. Nephron. 2023;147(5):311-316. doi:10.1159/000526847.

38. Kagan M, Pleniceanu O, Vivante A. The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr Nephrol. 2022;37(10):2231-2243. doi:10.1007/s00467-021-05420-1.

39. Ballesta Martínez MJ, Guillén Navarro E, López Expósito I, et al. Revisión de 22 casos de deleción 22q11.2: espectro fenotípico [Review of 22 patients with 22q11.2 deletion syndrome: phenotype spectrum]. An Pediatr (Barc). 2008;69(4):304-310. doi:10.1157/13126553.

40. Lopez-Rivera E, Liu YP, Verbitsky M, et al. Genetic Drivers of Kidney Defects in the DiGeorge Syndrome. N Engl J Med. 2017;376(8):742-754. doi:10.1056/NEJMoa1609009.

41. Tang F, Zeng Y, Wang L, et al. Prenatal phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome: A case series and literature review. Mol Genet Genomic Med. 2023;11(6):e2155. doi:10.1002/mgg3.2155.

42. Morris CA, Braddock SR; COUNCIL ON GENETICS. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. Pediatrics. 2020;145(2):e20193761. doi:10.1542/peds.2019-3761.

43. Waxler JL, Levine K, Pober BR. Williams syndrome: a multidisciplinary approach to care. Pediatr Ann. 2009;38(8):456-463. doi:10.3928/00904481-20090723-10.

44. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:56. Published 2011 Aug 16. doi:10.1186/1750-1172-6-56.

45. Watanabe D, Nakato D, Yamada M, et al. SALL4 deletion and kidney and cardiac defects associated with VACTERL association. Pediatr Nephrol. 2024;39(8):2347-2349. doi:10.1007/s00467-024-06306-8.

46. Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Med Genet. 2018;30(1):3-11. doi:10.1007/s11825-018-0173-7.

47. Mussa A, Peruzzi L, Chiesa N, et al. Nephrological findings and genotype-phenotype correlation in Beckwith-Wiedemann syndrome. Pediatr Nephrol. 2012;27(3):397-406. doi:10.1007/s00467-011-2009-4.

48. Courcet JB, Faivre L, Michot C, et al. Clinical and molecular spectrum of renal malformations in Kabuki syndrome. J Pediatr. 2013;163(3):742-746. doi:10.1016/j.jpeds.2013.02.032.

49. Démurger F, Ichkou A, Mougou-Zerelli S, et al. New insights into genotype-phenotype correlation for GLI3 mutations. Eur J Hum Genet. 2015;23(1):92-102. doi:10.1038/ejhg.2014.62.

50. Li Y, Pawlik B, Elcioglu N, et al. LRP4 mutations alter Wnt/beta-catenin signaling and cause limb and kidney malformations in Cenani-Lenz syndrome. Am J Hum Genet. 2010;86(5):696-706. doi:10.1016/j.ajhg.2010.03.004.

51. Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. Ital J Pediatr. 2015;41:4. Published 2015 Jan 20. doi:10.1186/s13052-015-0110-1.

52. Braverman NE, Raymond GV, Rizzo WB, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. Mol Genet Metab. 2016;117(3):313-321. doi:10.1016/j.ymgme.2015.12.009.

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/sindromes-hereditarios-con-afectacion-renal/