

Importancia de la genética en la nefrología pediátrica

Importance of genetics in pediatric nephrology

Juliana Lores^{a,b,c,f}, Harry Pachajoa^{a,b,c}, Vanessa Ochoa^d, Jaime M. Restrepo^{d,e}

^aServicio de Genética, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

^bCentro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

^cCentro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER), Universidad Icesi. Cali, Colombia.

^dServicio de Nefrología Pediátrica, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

^eFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

^fDepartamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali. Cali, Colombia.

Recibido: 17 de agosto de 2022; Aceptado: 3 de mayo de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El avance científico en genética y genómica ha influido en la práctica clínica pediátrica, especialmente en nefrología. Los estudios moleculares han mejorado el diagnóstico, conocimiento embriológico y molecular, pronóstico, tratamiento y asesoramiento genético en enfermedades renales pediátricas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Realizamos una búsqueda completa de información para determinar los principales lazos entre la nefrología pediátrica y la genética médica. Al examinar las condiciones más comunes que aborda un especialista en nefrología infantil, pudimos profundizar en el papel fundamental de la genética en esta práctica médica.

Resumen

Los avances en el campo de la genética y genómica han tenido un gran impacto en la práctica clínica del nefrólogo pediatra. El acceso a estudios genéticos diagnósticos para patologías renales permite no solo confirmar diagnósticos específicos, sino también poder brindar estrategias de manejo y seguimiento, conocimiento sobre el pronóstico y prevención de complicaciones. Adicionalmente, permite proveer asesoramiento genético al paciente y su familia, e incluso ayudar a tomar decisiones sobre trasplante de donante familiar. El objetivo de esta revisión es cubrir conocimientos básicos de genética, tecnologías disponibles para el diagnóstico genético, principales grupos de enfermedades renales que se benefician de estos estudios y la importancia de su enfoque en la práctica clínica médica. Se resalta el papel trascendente de la acción colaborativa entre nefrólogos pediatras y genetistas clínicos en un equipo multidisciplinario que conlleve a un adecuado enfoque diagnóstico en los pacientes y soporte una práctica clínica de calidad.

Palabras clave:

Enfermedades Renales;
Anomalías
Urogenitales;
Síndrome Nefrótico;
Pruebas Genéticas;
Asesoramiento
Genético

Abstract

Advances in the field of genetics and genomics have had a great impact on the clinical practice of the pediatric nephrologist. Access to diagnostic genetic studies for renal pathologies allows not only to confirm specific diagnoses, but also to provide management and follow-up strategies, knowledge about prognosis, and prevention of complications. In addition, it provides genetic counseling to the patient and family and even helps to make decisions about family donor transplantation. The objective of this review is to cover basic knowledge of genetics, available technologies for genetic diagnosis, the main groups of renal diseases that benefit from these studies, and the importance of their approach in medical clinical practice. Also, it highlights the transcendental role of collaborative action between pediatric nephrologists and clinical geneticists in a multidisciplinary team that leads to an adequate diagnostic approach in patients and supports a quality clinical practice.

Keywords:

Kidney Diseases;
Urogenital
Abnormalities;
Nephrotic Syndrome;
Genetic Testing;
Genetic Counseling

Introducción

En las últimas dos décadas el gran avance científico en el área de la genética y de la genómica ha influenciado significativamente en la práctica clínica médica, especialmente en pediatría, dado que las manifestaciones clínicas más graves y de componente genético aparecen en la infancia. En el campo de la nefrología pediátrica, la integración de estudios moleculares como parte del enfoque diagnóstico ha permitido ampliar el conocimiento sobre la embriología, biología molecular y mecanismos que conllevan a patologías en esta área de estudio. Además de ofrecer diagnósticos específicos que a su vez brindan información sobre el pronóstico, posibles tratamientos, y asesoramiento genético a la familia¹.

Gracias al desarrollo actual de nuevas herramientas para la detección de anomalías renales, que en algunos casos permiten su evaluación desde la etapa prenatal, han aumentado sus tasas de diagnóstico. Consecuentemente, esto ha contribuido a aun mayor conocimiento sobre estas patologías, incluyendo en muchos casos, el reconocimiento de la etiología genética causante de estas anomalías. De igual forma, la disponibilidad actual de diferentes técnicas de estudios genéticos y moleculares ha permitido que en las enfermedades renales pediátricas que se presentan posteriormente al nacimiento como las glomerulopatías o tubulopatías, se puedan aclarar sus lesiones de manera más precisa, y en algunos casos, determinar el diagnóstico etiológico genético².

El objetivo de esta revisión es cubrir conocimientos básicos de genética, tecnologías disponibles para el diagnóstico genético, principales grupos de enfermedades renales que se benefician de estos estudios y la importancia de su enfoque en la práctica clínica médica.

Generalidades de genética

El principal objetivo de la genética clínica es lograr el diagnóstico preciso e identificar la etiología de la enfermedad que presenta el paciente. Para alcanzarlo, se utilizan múltiples métodos diagnósticos clínicos y moleculares, los cuales enunciaremos en esta revisión. Los conceptos básicos en genética se describen a continuación:

Cromosoma: Estructura compuesta de ADN empaquetado y ubicado en el núcleo de la célula. El ser humano tiene 23 pares de cromosomas: 22 pares autosómicos (enumerados del 1 al 22), y un par de cromosomas sexuales (XX o XY).

- **ADN (ácido desoxirribonucleico):** Molécula que contiene la información genética de todos los seres vivos. Consiste en 2 cadenas compuestas de 4 nucleótidos (adenina, citosina, guanina y timina) enrolladas en una estructura de doble hélice.
- **ARN (ácido ribonucleico):** Molécula similar al ADN, pero compuesta de una sola cadena de 4 nucleótidos (adenina, citosina, guanina y uracilo). Existen múltiples tipos de ARN tales como ARN mensajero, ribosomal, de transferencia, entre otros.
- **Locus:** Localización física específica de un gen u otra secuencia de ADN en un cromosoma. El plural de locus es loci.
- **Gen:** Unidad física básica de la herencia. Secuencia de ADN que codifica las instrucciones para formar proteínas u otros transcritos funcionales. El humano tiene aproximadamente 20.000-25.000 genes. Cada gen está compuesto por: exones (segmentos codificantes), intrones (segmentos no codificantes) que se encuentran intercalados con los exones, y otros elementos reguladores como promotores.

- **Alelo:** Cada una de las 2 o más versiones de un gen. Cada individuo hereda 2 alelos de cada gen, uno del padre y otro de la madre, ubicados en la misma localización dentro del par de cromosomas. Si los 2 alelos son iguales, el individuo es homocigoto para este gen. Si los alelos son diferentes, el individuo es heterocigoto para este gen. En el caso de genes en los cromosomas sexuales, se utiliza el término hemicigoto cuando no hay un segundo cromosoma.
- **Variante:** Cambio en la secuencia de ADN. El término mutación se utiliza para indicar que el cambio en la secuencia es causante de alteración, aunque se prefiere el término variante.
- **Variante en el número de copias (CNV):** Cambio en el número de copias de un gen particular de un individuo. Cuando se gana una copia adicional de material genético, se utiliza el término duplicación. Cuando se pierde una copia, se utiliza el término delección. Estas CNV pueden abarcar un único nucleótido, exones o incluso genes completos.
- **Trastornos multifactoriales:** Son causados por una combinación de los efectos de múltiples variantes en muchos genes y/o interacciones entre estos y el ambiente. Estas variantes suelen ser muy frecuentes y con un efecto fenotípico leve. Por ejemplo: hipertensión arterial y diabetes mellitus⁵.
- **Otros:** Mitocondriales, somáticos, herencia no mendeliana, etc.

Considerando el tipo de nefropatía, su posible origen, el fenotipo clínico y la accesibilidad a diferentes recursos, debe evaluarse la posible indicación de estudios genéticos (tabla 1).

Principales enfermedades en nefrología pediátrica

Las posibilidades de aplicación de estudios genéticos en nefropatías y uropatías pediátricas son muy amplias. En esta revisión, nos centraremos en los grupos más frecuentes que causan enfermedad renal crónica en la población pediátrica (tabla 2)^{6,7}.

Anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT)

El término CAKUT (anomalías del riñón y tracto urinario, por sus siglas en inglés) abarca un espectro clínico muy amplio de malformaciones causadas por defectos en el desarrollo embrionario renal, y son la principal causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en niños a nivel mundial. Estas anomalías corresponden al 20-30% de todas las malformaciones congénitas y se presentan alrededor de 3-6 casos por cada 1000 nacidos vivos. En estudios de prevalencia de defectos congénitos en Colombia, se han reportado cifras de 3.06 por 10.000 nacidos vivos, y si se agrupa con anomalías genitales se reporta una prevalencia entre 15-159 casos por 10.000 nacidos vivos, dependiendo del nivel de complejidad de la institución prestadora de salud^{8,9}.

La mayoría de los casos de CAKUT son aislados, pero hasta en el 30% de los casos se relacionan con formas genéticas, ya sea con o sin manifestaciones extra-renales. Esto se ve reflejado en que alrededor del 15% de los casos presentan un pariente afectado¹⁰.

Los trastornos cromosómicos son el principal grupo de enfermedades genéticas que se relacionan con CAKUT, aproximadamente en 4-7% de los afectados. Las aneuploidías más comunes que presentan CAKUT son: 50-60% de los casos de trisomía 13, 33-70% de los casos de trisomía 18, 7% de los casos de trisomía 21 y hasta el 60-80% de los casos de monosomía X¹¹.

La mayoría de las enfermedades son el resultado de la combinación de una carga genética y una ambiental, pero la contribución de cada una de estas partes puede ser mayor o menor. Generalmente, a medida que la manifestación clínica se presenta de manera más temprana, es más probable que la carga genética predomine, aunque se describen factores como bajo peso al nacer o prematuridad que pueden ser gatilladores de manifestaciones tempranas en ausencia de causa genética^{3,4}.

La clasificación de las enfermedades genéticas es:

- **Trastornos cromosómicos:** Se refiere a las enfermedades causadas por alteraciones en la cantidad y/o estructura de los cromosomas.
 - **Alteraciones numéricas (o aneuploidías):** Ocurren cuando hay un cambio en el número de cromosomas. Ejemplo: Trisomía del cromosoma 21 que causa el síndrome de Down.
 - **Alteraciones estructurales:** Resultan cuando secciones de cromosomas se ven alteradas, y a su vez se clasifican de acuerdo con el cambio ocurrido (delecciones, duplicaciones -también llamadas variantes en número de copia (CNV, por sus siglas en inglés)-, translocaciones, inversiones, etc.). Por ejemplo: La microdelección 22q11.2 que se relaciona con el síndrome de DiGeorge o velocardiofacial.
- **Trastornos monogénicos:** Causados por variantes en un solo gen. Estas variantes se caracterizan por presentar una baja frecuencia poblacional pero un gran impacto funcional. Estos trastornos se clasifican de acuerdo a su patrón de herencia en autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, y ligados al X. Por ejemplo: Síndrome de Alport o enfermedad poliquística renal.

Tabla 1. Estudios genéticos más frecuentes

Test genético	Tipo de anomalías detectables	Ejemplos de uso clínico
Cariotipo	Aneuploidías, rearrreglos cromosómicos, variantes en número de copia de gran tamaño	Trisomías 13, 18 y 21, síndrome de Turner (monosomía X)
Hibridación genómica comparativa	Aneuploidías, rearrreglos cromosómicos, variantes en número de copia de tamaño mediano y grande	Síndromes por microdelección o microduplicación (generalmente con anomalías congénitas múltiples)
FISH	Rearreglo cromosómico o variante en número de copia (dirigido)	Síndrome por microdelección 22q11.2, síndrome WAGR
MLPA	Variante en número de copia específica	Microdelecciones o microduplicaciones en genes <i>PKD1</i> o <i>PKD2</i>
Secuenciación Sanger	Variantes de un solo nucleótido, inserciones o deleciones de pocos nucleótidos en uno o pocos exones	Cistinosis nefropática. Principalmente utilizada para realizar estudios en cascada de familiares.
Panel multigénico*	Variantes de un solo nucleótido, inserciones o deleciones muy pequeñas	Enfermedad poliquística renal, síndrome de Alport, SNRE
Secuenciación exómica*	Variantes de un solo nucleótido, inserciones o deleciones muy pequeñas en regiones codificantes de todo el genoma	Causas monogénicas de CAKUT
Secuenciación genómica*	Variantes de un solo nucleótido, inserciones o deleciones muy pequeñas en todo el genoma	Estudios genéticos negativos previos.

SNRE: Síndrome Nefrótico Resistente a Esteroides; CAKUT: Anomalías congénitas del riñón y tracto urinario, por sus siglas en inglés. *Las técnicas bioinformáticas para el tamizaje de CNVs por metodología NGS (secuenciación de nueva generación, por sus siglas en inglés) ya permiten con gran confiabilidad la detección de deleciones y/o duplicaciones grandes (de algunas megabases).

Tabla 2. Frecuencia de grupos clínicos causales de enfermedad renal crónica en población pediátrica

Grupo diagnóstico	Porcentaje (%)	
	Connaughton et al. 2020	Aguirre et al. 2017
Anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT)	39%	49.5%
Glomerulonefritis	16%	-
Glomerulosclerosis focal y segmentaria (FSGS)	12%	13.4%
Enfermedad poliquística renal	6%	-
Síndrome nefrótico congénito	3%	-

Modificado de Connaughton et al. y Aguirre et al.

Aproximadamente el 20% de los casos de CAKUT corresponden a una de las más de 50 formas monogénicas descritas hasta el momento¹². Ejemplos de las formas monogénicas más comunes de CAKUT son:

- Síndrome de quistes renales y diabetes: Causado por variantes patogénicas heterocigotas en el gen *HNF1B* que codifica para el factor nuclear 1-beta del hepatocito. Este factor de transcripción se expresa en células de la yema ureteral, células precursoras de nefronas y túbulos renales durante la nefrogénesis. Se relaciona clínicamente con múltiples quistes renales bilaterales, hipoplasia pancreática que lleva a diabetes mellitus de inicio en adoles-

cencia o adultez temprana, y CAKUT. Deleciones que involucran la región 17q12 donde se encuentra *HNF1B* se relacionan adicionalmente con trastornos del neurodesarrollo¹³.

- Síndrome papilorenal: Causado por variantes patogénicas heterocigotas en el gen *PAX2* que codifica para una proteína de unión a DNA expresada durante el desarrollo embrionario en el disco óptico y en la cubierta o casquete mesenquimal. Se manifiesta con hipo/displasia renal y displasia o coloboma del nervio óptico principalmente. También se puede presentar hipoacusia neurosensorial bilateral e hiperlaxitud articular y de la piel^{14,15}.

- Síndrome braquio-oto-renal: Causado por variantes patogénicas heterocigotas en el gen *EYA1* que codifica para un activador transcripcional esencial para la regulación de la organogénesis. También se relaciona con los genes *SIX1* y *SIX5*. Se caracteriza por malformaciones de la oreja y/u oído interno, asociado con hipoacusia conductiva o neurosensorial, quistes o fístulas branquiales, y CAKUT¹⁶.

En la literatura, se describe una tasa de diagnóstico molecular de alrededor del 14-20% en los casos de CAKUT aislado, pero puede ser mayor en casos de CAKUT sindromático. Para estos casos se recomiendan abordajes amplios de estudios moleculares como paneles multigénicos, exoma o genoma en casos de CAKUT severo y/o con historia familiar positiva. Un estudio de van der Ven y colaboradores, revela que en alrededor del 20% de casos de CAKUT evaluados por exoma se encuentran nuevos genes candidatos, lo que permite proponer nuevas bases etiológicas. Por lo anterior el exoma o panel se podrían considerar en primera línea, y en un futuro el genoma podría reemplazarlos¹⁷. Cerca del 5-10% de casos se ven relacionados con CNVs, en el contexto de síndromes por microdelección o microduplicación, los cuales generalmente se acompañan de múltiples anomalías congénitas concomitantes y cuyo enfoque inicial debe ser mediante hibridación genómica comparativa. Si se tiene la sospecha diagnóstica de una delección específica se podría usar MLPA, aunque es importante nombrar que debido al uso de algoritmos bioinformáticos y la mejoría en tecnologías de análisis bioinformático, cada vez los paneles y exomas permitirán la detección más acertada de CNVs.

Glomerulopatías

SD nefrótico resistente a esteroides - FSGS

El síndrome nefrótico (SN) es una entidad frecuente en pediatría. Se caracteriza por presentar proteinuria importante (≥ 200 mg/mmol o 2 mg/ml en orina parcial, o ≥ 1000 mg/m²/día) acompañada de edema y/o hipoalbuminemia¹⁸. Se determina que es un síndrome nefrótico resistente a esteroides (SNRE) cuando no presenta remisión completa posterior a un ciclo de prednisona de 4-8 semanas, lo cual ocurre en el 10-20% de los casos de SN¹⁹⁻²¹. A pesar de esta frecuencia, el SNRE corresponde a la segunda causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC) en la población pediátrica²². Cabe resaltar que hasta el 60% de los casos de SNRE presentan esclerosis focal y segmentaria (EFS) en la biopsia renal y de este grupo, el 60-70% progresa a ERCT generalmente 5 a 10 años después del diagnóstico²³. Adicionalmente, después del trasplante renal el riesgo de recurrencia es del 50-60% mientras

que los casos en los cuales es detectada una causa genética, generalmente no presentan recurrencia.

Existen múltiples causas genéticas monogénicas de SNRE las cuales se pueden dividir en aisladas y sindromáticas de acuerdo con su asociación a manifestaciones extrarrenales. Se han identificado más de 50 causas monogénicas de SNRE relacionadas con disfunción de proteínas asociadas al podocito y, por ende, en la patogénesis de la proteinuria²¹. Se estima que alrededor del 30% de los casos de SNRE de comienzo en la niñez tienen causa genética, y se evidencia que a menor edad al inicio de síntomas, mayor la probabilidad de encontrar una etiología monogénica^{24,25}. Se ha estimado una prevalencia del 4-30%, dependiendo del grado de endogamia de población estudiada²³. Las formas aisladas son las más frecuentes, con un patrón de herencia autosómico recesivo y encabezadas por los genes que codifican para la podocina y nefrina (*NPHS2* y *NPHS1*, respectivamente), proteínas esenciales para la barrera de filtración glomerular. Mutaciones patogénicas bialélicas en el gen *NPHS2* se relacionan con una forma de SNRE de inicio muy temprano (entre 3 meses y 5 años), mientras que aquellas que se presentan en el gen *NPHS1* se relacionan con el síndrome nefrótico congénito tipo Finlandés (llamado así por su alta frecuencia de presentación en Finlandia, pero que en la actualidad tiene distribución a nivel global, de hecho se conoce una variante de origen Maori con evolución clínica moderada y que se ha descrito en pacientes latinoamericanos)²⁶. Entre las formas sindromáticas, el trastorno por *WT1* es la más común, caracterizado por la triada de SNRE, tumor de Wilms y trastornos del desarrollo gonadal. Es importante resaltar que no se necesitan los 3 componentes para sospechar esta patología, y frecuentemente se van presentando a medida que el paciente va creciendo por lo que es indispensable el seguimiento de estos individuos. Este término abarca los previos nombres utilizados para estas asociaciones clínicas como síndrome Denys-Drash, síndrome Frasier, y síndrome Meacham²⁸.

La tasa reportada de diagnóstico etiológico genético para SNRE utilizando métodos de secuenciación dirigidos es de alrededor del 30%. Dentro de las indicaciones para análisis genético están: SN congénito o infantil, SN de inicio en la niñez, historia familiar de SN o ERC, consanguinidad, manifestaciones extrarrenales o SNRE sindrómico, ausencia de respuesta a múltiples fármacos, progresión de ERC y evaluación pre-trasplante renal^{21,23,24}.

El determinar un diagnóstico genético causal permite evitar terapias inefectivas y con múltiples efectos adversos, informar sobre riesgo de recurrencia post-trasplante, elegir un posible donante intrafamiliar, y poder dar asesoramiento genético a la familia. Adicionalmente, algunos casos de SNRE se deben a trastor-

nos genéticos que afectan la biosíntesis de la coenzima Q10, por lo que pueden ser tratados con suplementación de esta coenzima^{21,23,24}.

Síndrome de Alport

El síndrome de Alport (SA) es un trastorno renal familiar causado principalmente por variantes patogénicas en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*. Estas variantes conducen a anomalías en la red de colágeno IV $\alpha 3$, $\alpha 4$, y $\alpha 5$, respectivamente, componente vital para la adecuada conformación de la membrana basal glomerular. Tiene una prevalencia estimada de 1 caso en cada 5000 personas, y puede presentarse con diferentes patrones de herencia: autosómico dominante (5-20%), autosómico recesivo (15%) o ligado al X (65-80%). Se han descrito algunos casos de herencia digénica por variantes patogénicas en *COL4A3* y *COL4A4*. Es frecuente encontrar historia familiar positiva de hematuria, sordera y/o ERCT. Es importante resaltar que las últimas guías sobre la clasificación de síndrome de Alport incluye bajo este término a la enfermedad por membrana basal delgada^{27,28}.

Las características clínicas varían en un espectro amplio, desde hematuria aislada no progresiva o muy lentamente progresiva, hasta ERC con manifestaciones extrarrenales como pérdida de la audición neurosensorial y anomalías oculares. En la tabla 3, se pueden ver las diferencias generales en presentación

clínica de acuerdo con los diferentes patrones de herencia²⁸.

Para el enfoque de diagnóstico molecular de esta patología, la prueba más recomendada es el panel multigénico que incluya los 3 genes mencionados y adicionalmente genes relacionados con diagnósticos diferenciales, o la secuenciación de exoma clínico. Cada vez se establece más una relación entre el tipo de variante presente en el paciente, y las manifestaciones clínicas, principalmente el pronóstico renal que puede diferir de acuerdo con el tipo de mutación. Por ejemplo, variantes truncantes en *COL4A5* presentan una progresión más severa en comparación con las variantes missense²⁹.

Respecto al tratamiento de esta patología, actualmente no hay una terapia específica definitiva. Generalmente, se intenta retrasar la progresión de la insuficiencia renal mediante el uso de fármacos nefroprotectores. Guías publicadas para el manejo recomiendan el inicio temprano de este tratamiento: Al momento del diagnóstico de pacientes con SA autosómico recesivo y ligado al X, y al inicio de proteinuria en SA autosómico dominante³⁰. El trasplante renal tiene buenos resultados en la mayoría de los pacientes, pero se debe tener en cuenta que en caso de realizar trasplante de donante vivo relacionado, debería realizarse la prueba molecular al donante para tratar de descartar variantes en genes *COL4A* o relacionados. Si no se puede realizar

Tabla 3. Clasificación del síndrome de Alport y sus principales manifestaciones

Patrón de herencia	Genes afectados	Compromiso renal	Compromiso auditivo	Compromiso ocular	Riesgo estimado de ERT
Ligado al X	<i>COL4A5</i> (MIM:303630)	Masculinos: Hematuria de inicio en la niñez. Proteinuria generalmente en adolescencia	Masculinos: Hipoacusia neurosensorial de inicio en niñez tardía o adolescencia	Masculinos: Lenticono anterior, catarata subcapsular posterior, distrofia polimórfica posterior, flecks retinales	Masculinos: 100% Femeninos: Hasta el 25%
		Femeninos: Hematuria de lenta evolución	Femeninos: Hipoacusia neurosensorial de inicio más tardío	Femeninos: Hasta el 50% presentan los mismos hallazgos	
Autosómico recesivo	<i>COL4A3</i> (MIM:120070) o <i>COL4A4</i> (MIM:120131)	Hematuria y proteinuria de inicio en la niñez.	Hipoacusia neurosensorial en adolescencia o adultez temprana	Lenticono anterior (15-20%), catarata subcapsular posterior, distrofia polimórfica posterior, flecks retinales	100%
Autosómico dominante	<i>COL4A3</i> (MIM:120070) o <i>COL4A4</i> (MIM:120131)	Hematuria (intermitente) Proteinuria que avanza con la edad	Infrecuente	Infrecuente	~20% en relación con factores de riesgo de progresión ~<1% sin factores de riesgo

la prueba molecular, se le debe dar prioridad al trasplante de donante vivo no relacionado o al trasplante de donante fallecido. El tratamiento para las manifestaciones auditivas solo es sintomático, como el uso de audífonos^{31,32,33}.

Actualmente están en proceso diferentes investigaciones para evaluar posibles tratamientos en el futuro, tales como: uso de células madre, mediación de la transducción de señales intracelulares, terapia con oligonucleótidos nonsense y exón skipping, y edición génica usando CRISPR/Cas9³³.

Enfermedad poliquística renal

La enfermedad poliquística renal (PKD por sus siglas en inglés) es una causa común de enfermedad renal terminal en niños y adultos. Se define como una ciliopatía ya que los genes relacionados codifican para proteínas ubicadas en los cilios primarios, organelos encargados de señalización y transducción intracelular de estímulos extracelulares, rol esencial para el correcto desarrollo embrionario³⁴.

Su clasificación se determina de acuerdo con el patrón de herencia que se presenta, siendo la forma autosómica dominante (AD) la más frecuente, con una prevalencia estimada de 1 en 400-1.000 nacidos vivos (NV). La forma autosómica recesiva (AR) es mucho más infrecuente, con una incidencia aproximada de 1 en 26.500 NV. La tabla 4 resume las principales características de ambas formas de PKD^{35,36}.

La recomendación inicial para el diagnóstico molecular de la PKD es mediante panel multigénico que incluya los principales genes relacionados, teniendo en cuenta que estos paneles deben de considerar la presencia de pseudogenes en el análisis del gen *PKD1*. La tasa de diagnóstico molecular mediante secuenciación es del ~97% en la forma AD, y del ~75% en la forma

AR. Reportes recientes han vinculado nuevos genes como posibles causantes de fenotipos similares, tales como el gen *PAX2*, entre otros^{37,38}.

Su tratamiento se basa principalmente en el control de manifestaciones, prevención del avance de la ERC y sus complicaciones, y finalmente terapia de reemplazo renal y/o trasplante renal.

Nefronoptosis

La nefronoptosis (NPH) es una enfermedad quística renal autosómica recesiva caracterizada por: capacidad renal reducida de concentración de solutos, nefritis tubulointersticial crónica, múltiples quistes renales (principalmente medulares) y progresión a enfermedad renal terminal antes de la cuarta década de vida. El espectro clínico de presentación de esta patología es sumamente amplio: desde el inicio prenatal con secuencia de oligohidramnios in útero llevando a falla renal severa en los primeros años de vida, hasta el inicio en adolescencia y/o adultez temprana³⁹.

Así como su espectro clínico, el espectro genético de esta patología es muy grande. Se han relacionado más de 25 genes diferentes causantes de NPH, todos codificando para proteínas implicadas en la estructura o funcionalidad de los cilios primarios. La NPH puede presentarse de manera aislada o sindrómica, como parte de múltiples síndromes tales como:

- Síndrome de Joubert: dismorfismo facial, polidactilia, ataxia cerebelar, signo del molar en la imagen cerebral y discapacidad intelectual.
- Síndrome de Bardet-Biedl: distrofia retinal de conos y bastones, obesidad, polidactilia, hipogonadismo hipogonadotrófico, discapacidad intelectual.
- Síndrome de Meckel-Gruber: encefalocele posterior, labio y/o paladar hendido, polidactilia).

Tabla 4. Clasificación de la enfermedad poliquística renal y manifestaciones clínicas

Patrón de herencia / Genes relacionados	Manifestaciones renales	Manifestaciones extrarrenales	Riesgo estimado de ERT
Autosómico dominante / <i>PKD1</i> (~80%), <i>PKD2</i> (~15%), <i>GANAB</i> y <i>DNAJB11</i> (<1%)	Riñones poliquísticos y aumentados de tamaño en ecografía desde adolescencia o adultez temprana Hipertensión arterial de inicio en adultez Nefrolitiasis: 20-35% Hemorragia por quistes renales: 60%	Enfermedad poliquística hepática, pancreática y vesículas seminales Aneurisma intracraneal (aumenta el riesgo si hay antecedente familiar) Derrame pericárdico Diverticulosis Bronquiectasias	75% de los pacientes a los 70 años de edad
Autosómico recesivo / <i>PKHD1</i> (~75%), <i>DZIP1L</i> (~1%) y <i>PMM2</i> (<1%)	Riñones poliquísticos y de gran tamaño en ecografía prenatal, al nacimiento o en primeros años de vida. Hipertensión arterial de inicio muy temprano	Hipoplasia pulmonar (principal causa de muerte) Fibrosis hepática Quistes en los conductos biliares Colangitis ascendente	60% de los pacientes a los 20 años de edad

Hasta el 20% de los casos se relacionan con el gen *NPHP1* que codifica para la proteína nefrocistina 1, y puede causar fenotipo de nefronoptosis aislado o sindrómico, pero existen múltiples genes con similitud fenotípica por lo que la recomendación para el diagnóstico molecular en estos casos es hacer estudios amplios como panel multigénico o secuenciación exómica⁴⁰.

El manejo en NPH debe ser individualizado según el compromiso de cada paciente, es por esto que se benefician de grupos multidisciplinarios que puedan abarcar todas las necesidades de estos individuos.

Tubulopatías

Acidosis tubular renal hereditaria

La acidosis tubular renal (ATR) es un grupo de trastornos caracterizados por presentar acidosis metabólica (AM) hiperclorémica con anión gap normal causada por defectos en la capacidad de los túbulos renales de mantener el balance ácido-base, a pesar de tener una tasa de filtración glomerular adecuada. Se clasifica en 4 grandes formas: distal (tipo 1), proximal (tipo 2), mixta (tipo 3) y tipo 4. Cada una de estas presentaciones de ATR puede tener una causa hereditaria o ser producto de un defecto adquirido que altera la función tubular renal. La tabla 5 resume las etiologías genéticas relacionadas con cada tipo de ATR^{22,41,42}.

En el caso del diagnóstico etiológico de ATR, se recomienda un enfoque amplio mediante panel multigénico o secuenciación exómica. El diagnóstico molecular puede guiar el seguimiento de estos pacientes con

el objetivo de prevenir complicaciones secundarias, conocer el pronóstico y poder proveer información adecuada al paciente y la familia.

El manejo se basa según sus manifestaciones, como la corrección de la acidosis metabólica e hipokalemia, evitando la nefrocalcinosis, osteomalacia y daño renal. En caso de ya presentar estas complicaciones, prevenir el empeoramiento de estas, es el principal objetivo junto con la detección temprana de sordera para iniciar rehabilitación temprana⁴³.

Enfermedad de Dent

La enfermedad de Dent (ED) es una disfunción del túbulo renal proximal con un patrón de herencia ligado al X, caracterizada por una triada de síntomas: proteinuria de bajo peso molecular (signo patognomónico), hipercalcemia y nefrocalcinosis/nefrolitiasis que lleva a insuficiencia renal crónica. Generalmente, el inicio de síntomas es desde la infancia, pero es una enfermedad con una presentación clínica muy variable, incluso identificándose casos asintomáticos que se diagnostican en la adultez cuando se detecta la ERC idiopática. Al ser una enfermedad ligada al X recesiva, los pacientes masculinos son los que se presentan con las manifestaciones clásicas, pero menos frecuentemente puede presentarse en pacientes femeninas: con hipercalcemia, litiasis renal, y muy rara vez desarrollan ERC⁴⁴.

La mayoría de los casos son causados por mutaciones patogénicas hemiciotas en los genes *CLCN5* y *OCRL* que codifican para el intercambiador cloroprotón dependiente de voltaje y para la fosfatidilinosi-

Tabla 5. Asociaciones genéticas para los diferentes tipos de acidosis tubular renal

Clasificación de ATR	Patrón de herencia	Gen	Proteína	Presentación clínica
Tipo 1: Distal	AR	<i>ATP6V1B1</i>	Subunidad B1 de ATPasa de hidrogeniones	Sordera, falla en medro, AM severa, raquitismo, nefrocalcinosis
		<i>FOXI1</i>	Factor de transcripción FOXI1	AM, sordera, nefrocalcinosis, quistes medulares
		<i>ATP6V0A4</i>	Subunidad A4 de ATPasa de hidrogeniones	Falla en medro, AM severa, raquitismo, nefrocalcinosis
		<i>WDR72</i>	WDR72	Falla en medro, desarrollo inadecuado del esmalte dental
	AD	<i>SLC4A1</i>	Intercambiador de clorobicarbonato	Inicio en adolescencia: AM leve a moderada, hipercalcemia, urolitiasis o nefrocalcinosis, anemia hemolítica, esferocitosis hereditaria u ovalocitosis
Tipo 2: Proximal	AR	<i>SLC4A4</i>	Cotransportador sodio-bicarbonato	AM hipokalemia hiperclorémica severa, falla en medro, anomalías oculares (glaucoma, cataratas)
Tipo 3: Mixta	AR	<i>CA2</i>	Anhidrasa carbónica II	AM, osteopetrosis, calcificaciones cerebrales, discapacidad intelectual

Adaptado de Arora et al.

tol 4,5-bifosfato 5-fosfatasa OCRL-1, respectivamente. Existe un 25-35% de casos en los cuales no se puede realizar un diagnóstico etiológico específico.

Al presentar una variabilidad clínica tan amplia fácilmente se puede confundir con otras formas, ya sean adquiridas o genéticas, de síndrome de Fanconi renal completo y/o incompleto, por lo que se recomienda la búsqueda de diagnóstico molecular mediante abordajes amplios como panel multigénico o secuenciación exómic⁴⁵.

En cuanto al tratamiento, está dirigido principalmente hacia la disminución de la hipercalcemia para prevenir la nefrolitiasis y nefrocalcinosis, retrasando la progresión a ERC. El diagnóstico genético temprano puede permitir iniciar un manejo antes de que se presenten las principales complicaciones, y preservar la función renal el mayor tiempo posible^{46,47}.

Cistinosis nefropática

La cistinosis nefropática (CN) es un trastorno de depósito lisosomal con un patrón de herencia autosómico recesivo, caracterizado por la acumulación de cristales de cistina en múltiples tejidos, principalmente afectando riñones y ojos. Su frecuencia se aproxima a un caso en 100.000-200.000 NV⁴⁸. Se conoce que esta patología puede presentarse como 3 fenotipos diferentes:

- Fenotipo CN (o infantil): Generalmente se ve únicamente en niños no tratados, y se presenta como un síndrome de Fanconi renal, falla de medro, y raquitismo hipofosfatémico iniciando tan temprano como antes de los 6 meses de edad. La acumulación de cistina en la córnea se presenta antes del primer año de vida, y su manifestación clínica es la fotofobia.
- Fenotipo cistinosis intermedia (o juvenil): Se presenta con las manifestaciones clásicas de CN pero iniciando a una edad más tardía, generalmente el diagnóstico se da en la segunda década de vida.
- Fenotipo no nefropático (o adulta): Se presenta únicamente con síntomas oculares, principalmente fotofobia⁴⁹.

Esta condición es causada por variantes patogénicas bialélicas en el CTNS que codifica para el transportador lisosomal cistinosisina. La mayoría de los casos de CN en el norte de Europa son causados por una delección de 57 kilobases, resultando en la pérdida total de la actividad transportadora de la cistinosisina la cual se relaciona con el fenotipo CN clásico. Ya se han reportado en la literatura más de 100 variantes diferentes, encontrando algunas que permiten una actividad residual de la cistinosisina (la mayoría de estas siendo mutaciones puntuales) y se sugiere una posible correlación genotipo-fenotipo. El diagnóstico clínico se puede rea-

lizar mediante la identificación de cristales de cistina en la córnea mediante examinación con lámpara de hendidura, preferiblemente en combinación con la medición de concentración elevada de cistina en leucocitos mediante espectrometría de masas. La confirmación molecular se puede realizar mediante la secuenciación del gen CTNS (ya sea mediante metodología Sanger o dentro de un panel multigénico con secuenciación de nueva generación), o mediante análisis de delecciones o duplicaciones dirigida al gen CTNS tal como el MLPA.

Su manejo se basa en la depleción de cistina mediante el uso de cisteamina bitartrato, el cual iniciándose de manera temprana ha demostrado prevenir o retrasar la ERCT. El seguimiento continuo por un equipo multidisciplinario es de vital importancia ya que cada vez se conoce más información sobre complicaciones en edad adulta tales como miopatía, hipotiroidismo, diabetes, entre otras⁴⁸⁻⁵⁰.

Síndrome urofacial (OCHOA)

No es posible hablar sobre genética y nefro-uro-patías pediátricas en el contexto colombiano sin mencionar el síndrome urofacial o de Ochoa, llamado así por el Dr. Bernardo Ochoa Arismendy (1926-2017), cirujano y urólogo pediatra colombiano quien describió este síndrome^{51,52}. Se caracteriza por presentar disfunción del tracto urinario inferior y una expresión facial típica causada por contracciones anormales de las comisuras labiales y de los ojos cuando se le pide al paciente sonreír, presentando unas facies de llanto. También se puede acompañar por manifestaciones gastrointestinales como estreñimiento o encopresis, y pueden presentar lagofthalmos nocturno (incapacidad de cierre completo de párpados durante el sueño). Variantes patogénicas bialélicas en los genes *HPSE2* o *LRIG2* se han encontrado como causantes de este síndrome, aunque todavía existen pacientes en los que no se ha encontrado etiología genética. La variante c.1516C>T, R506X, ha sido la única descrita en pacientes colombianos, pero se han descrito más de 20 variantes diferentes con una distribución geográfica casi mundial⁵³.

Es importante resaltar que existe una amplia variabilidad de expresión fenotípica en este grupo de pacientes, por lo que no necesariamente presentan todas las manifestaciones clínicas. Es por esto por lo que siempre se debe tener en cuenta el síndrome de Ochoa como diagnóstico diferencial en las disfunciones vesicales pediátricas, y recordar siempre pedir al paciente que sonría.

El manejo se basa en combatir las complicaciones que puede causar las alteraciones vesicales tales como el reflujo vesicoureteral y la hidroureteronefrosis, por lo que se recomienda el uso de anticolinérgicos, cateeterismo intermitente o incluso la vesicostomía si llega a ser necesaria⁵⁴.

Asociaciones semiológicas frecuentes en enfermedad renal pediátrica

Con el objetivo de brindar unas claves básicas para sospechar algunos de estos síndromes relacionados con anomalías renales pediátricas, relacionamos estos principales diagnósticos con sus asociaciones semiológicas más frecuentes (figura 1).

Importancia en trasplante renal y asesoramiento genético a la familia

El diagnóstico genético no solo permite poder llegar a la etiología específica de la enfermedad que padece el individuo, sino que abre el camino a la amplia aplicabilidad que tiene el conocimiento del diagnóstico etiológico en el manejo y seguimiento del paciente, tales como:

- **Evitar medicamentos o terapias inefectivas y potencialmente dañinas**

Por ejemplo: En el caso en que se haga el diagnóstico genético de un síndrome nefrótico resistente a esteroides causado por mutaciones en el gen *NPHS2*, habría la indicación de retirar el manejo con corticosteroides y/o otros inmunosupresores, evitando así los efectos adversos incapacitantes que presentan estos medicamentos, retirando un costo para la entidad de salud y previniendo complicaciones que se presentan con el uso a largo plazo de estos fármacos.

- **Tratamiento dirigido**

Por ejemplo: Están en investigación múltiples medicamentos y terapias dirigidas específicamente para

pacientes con síndrome de Alport. Cuando se aprueben para su utilización comercial, será necesario tener el diagnóstico etiológico para poder acceder a su uso.

- **Toma de decisiones sobre posible donante intrafamiliar**

Por ejemplo: En una familia con enfermedad poliquística renal autosómica dominante, el diagnóstico genético permite hacer el estudio a los demás integrantes de la familia en quienes no se han detectado quistes renales, y se duda sobre la posibilidad de que presenten o no la enfermedad. En caso de que un familiar sin quistes renales quiera donar su riñón a un familiar afectado, el estudio genético permite tomar la decisión de manera más informada sobre el pronóstico renal del donante.

- **Predicción sobre riesgo de recurrencia post-trasplante**

Por ejemplo: Un individuo con diagnóstico etiológico establecido de síndrome de Alport con enfermedad renal terminal que va a ser sometido a trasplante puede conocer con certeza que el riesgo de recurrencia de su glomerulopatía posterior a trasplante es muy bajo.

- **Brindar asesoramiento genético a la familia**

Por ejemplo: Se hace diagnóstico genético de síndrome de Ochoa a una paciente de 3 años, primera hija de una pareja consanguínea, y los padres tienen deseo gestacional. Se confirma que ambos padres son portadores de la mutación causal, por lo que se les informa que la probabilidad de recurrencia es del 25% en cada embarazo, información con la cual los padres

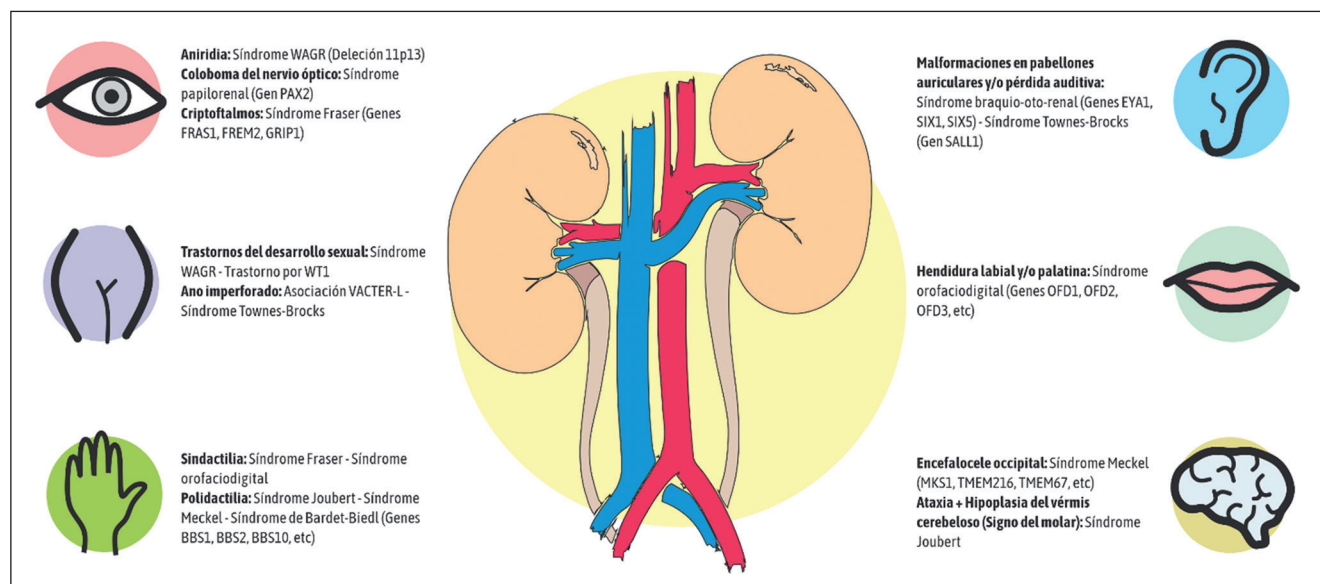


Figura 1. Hallazgos semiológicos en los principales síndromes genéticos relacionados con enfermedades renales pediátricas.

pueden tomar decisiones informadas sobre su futuro reproductivo.

Conclusión

El campo de las enfermedades renales pediátricas ha tenido un gran avance en los últimos años, en gran parte atribuible a la aplicación de los estudios moleculares y nuevas tecnologías genéticas. Esperamos que esta revisión sirva de motivación para los equipos de

pediatras, y nefrólogos pediátricos y de adultos a sospechar e investigar las enfermedades genéticas del riñón, y a trabajar junto con los médicos genetistas de manera colaborativa, teniendo siempre como prioridad el beneficio que esto presenta a los pacientes y sus familias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Bekheirnia N, Grinton KE, Rossetti L, et al. Clinical utility of genetic testing in the precision diagnosis and management of pediatric patients with kidney and urinary tract diseases. *KIDNEY360*. 2021;2:90-104.
- Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(2):142-151.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF.: El genoma humano y las bases cromosómicas de la herencia. En: Thompson & Thompson: Genetics in Medicine, Philadelphia: Editorial Elsevier, 2007; 5-22.
- Obrador GT, Schultheiss UT, Kretzler M, et al. Genetic and environmental risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(2):88-106. doi:10.1016/j.kisu.2017.07.004
- Groopman EE, Povysil G, Goldstein DB, Gharavi AG. Rare genetic causes of complex kidney and urological diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(11):641-656. doi:10.1038/s41581-020-0325-2.
- Connaughton DM, Hildebrandt F. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(3):390-397.
- Aguirre J, Agudelo MT, Manzi-Tarapues E, et al. Trasplante renal pediátrico: Manejo postrasplante inmediato en la unidad de cuidados intensivos. Experiencia de 97 trasplantes. Cali, Colombia. *Arch Latin Nefr Ped* 2017;17(1):34-42.
- Porras-Hurtado GL, León-Castañeda OM, Molano-Hurtado J, et al. Prevalencia de defectos congénitos en Risaralda, 2010-2013. *Biomedica*. 2016;36(4):556-563.
- Pachajoa H, Villota VA, Cruz LM, Ariza Y. Prevalencia de defectos congénitos diagnosticados en el momento del nacimiento en dos hospitales de diferente nivel de complejidad, Cali, Colombia, 2012-2013. *Biomedica*. 2015;35(2):227-234.
- van der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F. Novel insights into the pathogenesis of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:36-50.
- Barakat AJ. Association of congenital anomalies of the kidney and urinary tract with those of other organ systems: Clinical implications. *Nephrol Renal Dis*, 2020.
- Kohl S, Habbig S, Weber LT, Liebau MC. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr*. 2021;8(1):2.
- Nagano C, Morisada N, Nozu K, et al. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(9):1119-1129.
- Deng H, Zhang Y, Xiao H, et al. Diverse phenotypes in children with PAX2-related disorder. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e701.
- Forero-Delgadillo JM, Ochoa V, Duque N, et al. New PAX2 Mutation Associated with Polycystic Kidney Disease: A Case Report. *Clin Med Insights Pediatr*. 2021;15:1179556521992354.
- Morisada N, Nozu K, Iijima K. Branchio-oto-renal syndrome: comprehensive review based on nationwide surveillance in Japan. *Pediatr Int*. 2014;56(3):309-314.
- van der Ven AT, Connaughton DM, Ityel H, et al. Whole-Exome Sequencing Identifies Causative Mutations in Families with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(9):2348-2361. doi:10.1681/ASN.2017121265.
- Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(8):1529-1561.
- Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1279-89.
- Dufek-Kamperis S, Kleta R, Bockenhauer D, Gale D, Downie ML. Novel insights in the genetics of steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2165-2175.
- Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how?. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(2):195-210.
- Arora V, Anand K, Chander Verma I. Genetic Testing in Pediatric Kidney Disease. *Indian J Pediatr*. 2020;87(9):706-715.
- Bensimhon AR, Williams AE, Gbadegesin RA. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in the genomic era. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(11):2279-2293.
- Cheong HI. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39(1):7-16.
- Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1279-1289. doi:10.1681/ASN.2014050489.
- Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(8):1529-1561.
- Kashtan CE, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha 345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018;93(5):1045-1051.
- Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(2):158-168.
- Yamamura T, Nozu K, Minamikawa S, et al. Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(9):e883.
- Savigne J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin

- basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):364-375.
31. Petzold F, Bachmann A, Bergmann C, Helmchen U, Halbritter J. Retrospective genetic analysis illustrates the spectrum of autosomal Alport syndrome in a case of living-related donor kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):340.
 32. Gillion V, Dahan K, Cosyns JP, et al. Genotype and Outcome After Kidney Transplantation in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2018;3(3):652-660.
 33. Daga S, Donati F, Capitani K, et al. New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(4):480-490.
 34. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):50.
 35. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. 2002 Jan 10 [Updated 2018 Jul 19]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/>
 36. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. 2001 Jul 19 [Updated 2019 Feb 14]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/>
 37. Forero-Delgadillo JM, Ochoa V, Duque N, et al. New PAX2 Mutation Associated with Polycystic Kidney Disease: A Case Report. *Clin Med Insights Pediatr*. 2021;15:1179556521992354.
 38. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):13-23. doi:10.1681/ASN.2017050483.
 39. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(10):904-911.
 40. Stokman M, Lilien M, Knoers N. Nephronophthisis. 2016 Jun 23. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368475/>
 41. Yaxley J, Pirrone C. Review of the Diagnostic Evaluation of Renal Tubular Acidosis. *Ochsner J*. 2016;16(4):525-530.
 42. Palazzo V, Provenzano A, Becherucci F, et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2017;91(5):1243-1255.
 43. Alexander RT, Law L, Gil-Peña H, et al. Hereditary Distal Renal Tubular Acidosis. 2019 Oct 10. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547595/>
 44. Giancesello L, Del Prete D, Anglani F, Calò LA. Genetics and phenotypic heterogeneity of Dent disease: the dark side of the moon. *Hum Genet*. 2021;140(3):401-421.
 45. Wen M, Shen T, Wang Y, Li Y, Shi X, Dang X. Next-Generation Sequencing in Early Diagnosis of Dent Disease 1: Two Case Reports. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:347.
 46. Lieske JC, Milliner DS, Beara-Lasic L, et al. Dent Disease. 2012 Aug 9 [Updated 2017 Dec 14]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99494/>
 47. Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T, et al. Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int*. 2016;90(2):430-439.
 48. Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr*. 2018;6:58. Published 2018 Mar 14. doi:10.3389/fped.2018.00058.
 49. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; March 22, 2001.
 50. Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(2):223-236. doi:10.1007/s00467-020-04487-6
 51. Ochoa B, Gorlin RJ. Urofacial (ochoa) syndrome. *Am J Med Genet*. 1987;27(3):661-667.
 52. Ochoa B. Can a congenital dysfunctional bladder be diagnosed from a smile? The Ochoa syndrome updated. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(1):6-12.
 53. Osorio S, Rivillas ND, Martinez JA. Urofacial (ochoa) syndrome: A literature review. *J Pediatr Urol*. 2021;17(2):246-254.
 54. Newman WG, Woolf AS. Urofacial Syndrome. 2013 Aug 22 [Updated 2018 Jun 7]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154138/>