

5. Phan J, Eslick GD, Elliott EJ. Demystifying the global outbreak of severe acute hepatitis of unknown aetiology in children: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2024;88:2–214587.
6. Calvo C. Changes in the epidemiology of infections in children Is there an immune debt? Only for respiratory viruses? *An Pediatr.* 2023;98:155–6.

Ana Cristina Galindo García<sup>a,\*</sup>, Inés Teresa Bolsa Ferrer<sup>a</sup>, Paula Casajús Pelegay<sup>a</sup>, Ruth García Romero<sup>b</sup> y Carlos Martín de Vicente<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [acgalindogarcia18@gmail.com](mailto:acgalindogarcia18@gmail.com) (A.C. Galindo García).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.03.008>

1695-4033/ © 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## La complejidad clínica del gen *PKHD1*: de la letalidad perinatal al diagnóstico casual en etapas pediátricas tardías



### The clinical complexity of *PKHD1* gene: from neonatal lethality to casual diagnosis in late pediatric stages

Sra. Editora,

La poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR), una rara ciliopatía hereditaria donde el riñón y el hígado son los dos órganos principales afectados de forma primaria, es mayoritariamente secundaria a variantes patogénicas en el gen *PKHD1* (locus 6p21.1-p12), que codifica la proteína fibrocistina<sup>1</sup>. Clásicamente, se ha considerado una enfermedad heterogénea desde el punto de vista diagnóstico y evolutivo, donde no se ha podido establecer una clara correlación genotipo-fenotipo<sup>1</sup>.

Con el foco principal centrado en las manifestaciones iniciales y en su evolución durante la etapa pediátrica, se revisaron las historias clínicas de 7 pacientes con diagnóstico de PQRAR, todos ellos con variantes patogénicas en el gen *PKHD1*, con el objetivo de evidenciar la expresividad fenotípica de la enfermedad y tratar de reportar datos clínicos menos establecidos.

El análisis genético se realizó mediante un panel de varios genes involucrados en el diagnóstico diferencial de la PQRAR (*PKD1*, *PKD2*, *PKHD1*, *UMOD*, *MUC1*, *REN*, *HNF1B*, *OFD1*, *TSC1*, *TSC2*, *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*), utilizando la tecnología de secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing* [NGS]) Ion Torrent (IG S5 Sequencer, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.). La identificación de variantes se realizó con el software Variant Caller v5 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.). Todos los hallazgos genéticos fueron corroborados mediante secuenciación de Sanger.

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias aprobó el estudio.

Las características clínicas al inicio, seguimiento evolutivo y las variantes patogénicas en *PKHD1* de los 7 pacientes incluidos en el estudio se recogen en la [tabla 1](#). Como

cabía esperar por la inclusión de casos con diagnóstico reciente, la mayor parte de ellos (5/7) fueron identificados prenatalmente, aunque solo 2 de ellos lo hicieron durante el segundo trimestre de gestación, etapa más habitual de diagnóstico en la actualidad. Las manifestaciones clínicas de los pacientes de nuestra serie de casos reflejaron la alta variabilidad fenotípica de la PQRAR, incluyendo una interrupción voluntaria en un período avanzado del embarazo, complicaciones respiratorias y renales graves, e incluso letales, que requirieron opciones terapéuticas complejas en las primeras etapas posnatales, afectación leve de la función renal con evolución lentamente progresiva o, incluso, diagnósticos casuales de la enfermedad durante la infancia.

Desde el punto de vista diagnóstico, y como está habitualmente descrito, la detección prenatal de riñones grandes e hiperecogénicos y oligohidramnios supuso la forma más frecuente de identificación de esta patología<sup>2</sup>. No obstante, parece oportuno destacar dos aspectos de interés clínico que se pueden extraer de las manifestaciones de nuestros casos: por un lado, aunque la nefromegalia es un hallazgo casi constante, la presencia de riñones de tamaño normal no descarta la enfermedad (la paciente 5 presentaba unos riñones de tamaño normal a los 8 años de edad); por otro, la presencia de quistes renales visibles ecográficamente no es un dato habitual en los casos de identificación perinatal, lo que puede conllevar dudas diagnósticas iniciales si el clínico y/o radiólogo no están familiarizados con esta enfermedad.

También se pudo confirmar una estrecha relación entre nefromegalia y oligohidramnios prenatales y una mayor gravedad de la enfermedad en la etapa posnatal. Además de otras a nivel renal y nutricional, esta asociación parece estrechamente relacionada con complicaciones respiratorias<sup>2</sup>, secundarias a hipoplasia pulmonar, neumotórax o la propia distensión abdominal, que pueden ser letales hasta en el 30% de los casos<sup>3</sup>, como ocurrió en el paciente 6.

Como aspectos clínicos menos reportados en la PQRAR, aunque no excepcionales a la luz de su presencia en nuestra serie, podrían destacarse la poco habitual opción terapéutica de la nefrectomía, generalmente indicada por el impacto negativo de la nefromegalia en la función respiratoria y nutricional<sup>4</sup>, y el crecimiento renal acelerado en la etapa posnatal precoz, presentes ambos en el paciente 4 (riñones de 9,5 y 11 cm al cumplir el primer mes de vida). Además de la posibilidad de que ocurra simétrica y

**Tabla 1** Manifestaciones clínicas y variantes patogénicas en el gen *PKHD1* de los casos con poliquistosis renal autosómica recesiva incluidos en el estudio. En los casos de hipertensión arterial (HTA), se indica entre paréntesis el número de fármacos necesarios para su control clínico

Caso (sexo)	Diagnóstico		Período neonatal	Seguimiento			Hallazgos genéticos	
	Edad	Hallazgos clínicos	Hallazgos clínicos	Edad actual	Patología renal	Patología hepática	Cigotidad y tipos de variantes NM_138694.4 ( <i>PKHD1</i> )	Descripción en ClinVar (código)
1 (V)	Prenatal (tercer trimestre)	Oligoamnios, nefromegalia e hiperecogenicidad renal bilaterales	Distrés respiratorio Elevación de creatinina sérica Hiponatremia grave (118 mmol/l) HTA (2) Riñones aumentados de tamaño (6,6 y 6,8 cm de longitud) con ausencia de diferenciación corticomedular y quistes corticales y medulares	4 años	ERC G4 HTA (3)	Quistes hepáticos	Heterocigosis compuesta c.107C>T; p.Thr36Met c.9719 G>A; p.Arg3240Gln	VP/VLP (ID: 4108) VP/VLP (ID: 572902)
2 (V)	Prenatal (tercer trimestre)	Oligoamnios, nefromegalia e hiperecogenicidad renal bilaterales	Distrés respiratorio Hiponatremia Nefromegalia bilateral con aumento de la ecogenicidad	11 años	ERC G3 HTA (1)	Fibrosis hepática Hipertensión portal y varices esofágicas Trasplante hepático	Heterocigosis compuesta c.2280-1G>A; <i>Splicing</i> c.737T>C; p.Ile246Thr	SDR VSI, VLP (ID: 551992)

Tabla 1 (continuación)

Caso (sexo)	Diagnóstico		Período neonatal		Seguimiento		Hallazgos genéticos	
	Edad	Hallazgos clínicos	Hallazgos clínicos	Edad actual	Patología renal	Patología hepática	Cigosidad y tipos de variantes NM_138694.4 (PKDH1)	Descripción en ClinVar (código)
3 (M)	8 años	Riñones hiperecogénicos y aumentados de tamaño (12 cm de longitud) con quistes renales bilaterales (hallazgo casual por dolor abdominal recurrente) Elevación de creatinina sérica (1,17 mg/dl) HTA (1)		13 años	HTA (1) ERC G5 Trasplante renal anticipado a los 13 años	No identificada	Heterocigosis compuesta c.8642+1G>A; <i>Splicing</i> c.664A>G; p.Ile222Val	VP (ID: 633352) VP/VLP (ID: 406891)
4 (V)	Prenatal (tercer trimestre)	Oligoamnios, nefromegalia e hiperecogenicidad renal bilaterales	Distrés respiratorio Diálisis peritoneal a 24 horas de vida Hemodiálisis desde los 12 días de edad Hiponatremia HTA (1). Hemorragia parenquimatosa frontal y convulsiones Trombosis vena cava inferior Riñones hiperecogénicos y aumentados de tamaño (7 cm de longitud)	37 meses	Nefrectomía izquierda y derecha a los 33 y 42 días de vida, respectivamente, por crecimiento renal (9,5 y 11 cm de longitud) ERC G5D (hemodiálisis crónica) HTA (1) En lista de espera de doble trasplante hepatorenal (indicación de trasplante hepático por criterio quirúrgico -trombosis de cava inferior-)	Quistes hepáticos	Heterocigosis compuesta c.107C>T; p.Thr36Met c.5895dupA; p.Leu1966Thrfs	VP/VLP (ID: 4108) VP (ID: 167486)

Tabla 1 (continuación)

Caso (sexo)	Diagnóstico		Período neonatal	Seguimiento			Hallazgos genéticos	
	Edad	Hallazgos clínicos	Hallazgos clínicos	Edad actual	Patología renal	Patología hepática	Cigosis y tipos de variantes NM_138694.4 (PKDH1)	Descripción en ClinVar (código)
5 (M)	4 años	Riñones hiperecogénicos de tamaño normal (hallazgo casual por hepatomegalia)		8 años	Quistes renales aislados	Fibrosis hepática Hipertensión portal con varices esofágicas	Heterocigosis compuesta c.4118dupT; p.Met1373Ilefs c.2741C>G; p.Pro914Arg	VP/VLP (ID: 595103) SDR
6 (V)	Prenatal (segundo trimestre)	Nefromegalia bilateral, anhidramnios e hipertrofia cardíaca (tercer trimestre)	Reanimación neonatal avanzada en sala de partos Diálisis peritoneal a las 24 horas de vida HTA (1) Riñones aumentados de tamaño (10 y 11 cm de longitud) Quistes hepáticos Parada cardiorrespiratoria a las 36 horas de vida, con exploración neurológica posterior patológica Fallecimiento a los 6 días de vida				Homocigosis c.603-2A>G; <i>Splicing</i>	VLP (ID: 370164)
7 (M)	Prenatal (segundo trimestre)	Nefromegalia e hiperecogenicidad renal bilaterales Confirmación genética prenatal Interrupción voluntaria del embarazo (29 semanas)					Heterocigosis compuesta c.1139T>C; p.Phe380Ser c.2299_2306delinsTCTG; p.Thr767Serfs	SDR VP/VLP (ID: 423193)

No se hallaron otras variantes patogénicas/probablemente patogénicas en el resto de genes analizados.

ClinVar: base de datos de la *National Library of Medicine*, que relaciona genes y fenotipos humanos ([ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar)); ERC: enfermedad renal crónica (G: estadio de ERC); HTA: hipertensión arterial; M: mujer; SDR: sin datos reportados; V: varón; VP: variante patogénica; VLP: variante probablemente patogénica; VSI: variante de significado incierto.

simultáneamente en ambos riñones, este crecimiento renal descontrolado es aún más frecuente tras una nefrectomía unilateral y puede acelerar la necesidad de una segunda nefrectomía, como también ocurrió en el mismo paciente, lo que supuso una decisión terapéutica muy meditada, teniendo en cuenta el pronóstico neurológico desfavorable reportado a largo plazo<sup>5</sup>.

Otras dos manifestaciones posnatales sólidamente señaladas en la literatura y confirmadas en nuestra serie de pacientes fueron la hiponatremia y la hipertensión arterial, cuyos mecanismos patogénicos no parecen bien establecidos<sup>6</sup>. La hiponatremia, habitualmente asintomática, suele resolverse en pocos meses, aunque también puede ser de carácter grave, como en la paciente 1 (natremia mínima de 118 mmol/l). La hipertensión arterial, sin embargo, puede asociarse a eventos cardiovasculares graves (hemorragia cerebral en la paciente 4), a menudo requiere el uso de múltiples fármacos y puede persistir a largo plazo, aspectos también identificados en otros pacientes.

La correlación genotipo-fenotipo en pacientes con PQRAR no ha sido reportada de forma consistente. En nuestra serie, el paciente 6, portador de una variante de *splicing* en homocigosis, presentó la peor evolución, falleciendo al sexto día de vida. La combinación de dos variantes patogénicas de *splicing* ha sido asociada con una peor evolución de la función renal y una mayor probabilidad de desarrollar hipertensión portal. Sin embargo, no se puede atribuir exclusivamente la gravedad de la presentación al «background» genético, ya que hasta el 30% de los lactantes afectados mueren en el período neonatal o dentro del primer año de vida, pero principalmente por problemas respiratorios asociados. Sobre la variante *missense PKHD1* (NM\_138694.4):c.107C>T; p.Thr36Met, que es la variante más reportada en pacientes con PQRAR, se encontró en heterocigosis compuesta con otros dos tipos de variantes diferentes en dos de nuestros casos (casos 1 y 4). Aunque no podemos atribuirle mayor gravedad a su presencia, cabe destacar que ambos pacientes presentaron un inicio prenatal de la enfermedad.

En resumen, a pesar de mostrar un pequeño número de casos, las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes permitieron confirmar el mayoritario diagnóstico prenatal actual y la amplia expresividad de la PQRAR, representando las complicaciones respiratorias un verdadero desafío terapéutico en la etapa neonatal. Su potencial asociación con un tamaño renal normal inicial o con un crecimiento renal acelerado posnatal, que puede obligar a considerar la indicación de nefrectomía, supusieron datos clínicos menos reportados. El avance actual en el conocimiento de la PQRAR pasa, sin duda, por estudios colaborativos más amplios que sean

capaces de establecer una conexión más estrecha entre las manifestaciones clínicas y las variantes patogénicas descritas en el gen *PKHD1* y en otros genes relacionados con esta entidad.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Bibliografía

- Burgmaier K, Brinker L, Erger F, Beck BB, Benz MR, Bergmann C, et al. Refining genotype–phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney Int.* 2021;100:650–9.
- Raina R, Chakraborty R, Sethi SK, Kumar D, Gibson K, Bergmann C. Diagnosis and Management of Renal Cystic Disease of the Newborn: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:125–41.
- Chandar J, Garcia J, Jorge L, Tekin A. Transplantation in autosomal recessive polycystic kidney disease: liver and/or kidney? *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1233–42.
- Riechardt S, Koch M, Oh J, Fisch M. Early bilateral nephrectomy in neonatal autosomal recessive polycystic kidney disease: Improved prognosis or unnecessary effort? *Urologe A.* 2017;56:882–6.
- Burgmaier K, Ariceta G, Bald M, Buescher AK, Burgmaier M, Erger F, et al. Severe neurological outcomes after very early bilateral nephrectomies in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Sci Rep.* 2020;10:16025.
- Liebaw MC. Early clinical management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:3561–70.

Ana Rubio-Granda<sup>a</sup>, Helena Gil-Peña<sup>a,b</sup>,  
Carlos Rodríguez-Márquez<sup>a</sup>, Gonzalo Solís-Sánchez<sup>a,b,c</sup>  
y Flor A. Ordóñez-Álvarez<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Área de Gestión Clínica de la Infancia y de la Adolescencia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España

<sup>c</sup> Universidad de Oviedo, Oviedo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: faordonez1968@gmail.com  
(F.A. Ordóñez-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.04.001>  
1695-4033/ © 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).