

Enfermedades renales quísticas y hereditarias

ROSER TORRA BALCELLS

Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Renales Hereditarias del Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona, Barcelona (España)

ENFERMEDADES RENALES QUÍSTICAS Introducción

Los quistes renales, que son cavidades rellenas de líquido cuya pared está formada por células epiteliales, son la manifestación clínica de una gran variedad de entidades. Pueden ser congénitos o adquiridos; hereditarios o no; y pueden no tener trascendencia clínica o producir importantes complicaciones. Se desarrollan a partir de los túbulos, con los que pueden mantener continuidad. De hecho, normalmente aumentan progresivamente de tamaño por la acumulación del producto del filtrado glomerular o la secreción de solutos y líquidos. Acerca de su desarrollo pueden invocarse varias teorías, tales como la obstrucción de la luz tubular y el consiguiente aumento de la presión intraluminal, el aumento de la elasticidad de la membrana basal de los túbulos, o la proliferación de las células epiteliales y el consiguiente crecimiento de la membrana basal.

Enfermedades renales quísticas adquiridas Quistes renales simples

Típicamente asintomáticos, son la causa más frecuentes de enfermedad quística, presentándose normalmente después de los 50 años. Su prevalencia es mayor en los hombres que en las mujeres, aumentando con la edad: el 24% de los sujetos de más de 40 años y el 50% de los de más de 50 presenta quistes renales. Pueden ser unilaterales o bilaterales, solitarios o múltiples. Habitualmente son asintomáticos, aunque pueden producir hematuria, dolor abdominal o dorsal, o presentarse como una masa abdominal palpable. Raramente producen una HTA renino-dependiente por compresión de las estructuras adyacentes. Cuando se sobreinfectan, lo que es infrecuente, los antibióticos tienen dificultades para alcanzar el quiste: no obstante el tratamiento debe intentarse, preferiblemente con fluoroquinolonas. En caso de resistencia, está indicado el drenaje percutáneo o quirúrgico. La esclerosis del quiste (povidona yodada, alcohol, tetraciclinas) está indicada solo en casos de grandes quistes sintomáticos que ocasionen dolor o compresión de estructuras; no se hará en caso de infección o sangrado. El principal problema clínico es el diagnóstico diferencial con procesos no benignos y con la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Hay tres criterios mayores que definen un quiste renal simple en el examen ecográfico: estructura perfectamente delimitada por una pared fina, ausencia de ecos en su interior y refuerzo posterior en la ecografía. Si se cumplen estos tres criterios no es necesario realizar más pruebas diagnósticas, ya que la posibilidad de que exista una neoplasia es casi nula. En los casos de duda se debe realizar un TAC. Los siguientes hallazgos son sugestivos de proceso maligno: engrosamiento de la pared e irregularidad de la misma, aparición de tabiques en el interior de la cavidad, refuerzo de la lesión tras la administración de contraste, masa multiloculada. Siguiendo dichos criterios, la fiabilidad del TAC es alta. En casos no bien definidos es necesario repetir el estudio a los 3, 6 y 12 meses, para valorar el ritmo de crecimiento de la misma (los quistes simples son de crecimiento lento), o realizar punción de la masa. La diferencia con la PQRAD radica en que, en presencia de insuficiencia renal, en la PQRAD siempre hay aumento del tamaño de los riñones mientras que los quistes simples asociados a insuficiencia renal de otro origen no se asocian a tamaño renal aumentado. Por otro lado la presencia de antecedentes familiares va en contra de quistes simples.

Enfermedad quística adquirida

Entidad clínica propia de los pacientes con insuficiencia renal caracterizada por el desarrollo de quistes renales bilaterales. La aparición de estos quistes se relaciona con el tiempo de uremia: alrededor del 50% de los pacientes a los tres años de iniciada la diálisis y más del 90% a los diez años, siendo más frecuentes en el sexo masculino. El diagnóstico de la enfermedad suele ser casual, mediante estudio ecográfico, requiriéndose la presencia de al menos 4 quistes y afectación bilateral. La mayor parte de los pacientes están asintomáticos. En el caso de desarrollar clínica, las complicaciones más frecuentes son: dolor, hematuria y fiebre, aunque, también, pueden producir hematomas retroperitoneales e hipercalcemia. Sin embargo, la complicación más importante de la enfermedad quística adquirida es la degeneración maligna. La tasa de malignización se estima entre 0.2%-0.9%, siendo el riesgo mayor a más tiempo en diálisis y en los varones. Ocasionalmente, pueden producir complicaciones metastásicas; la supervivencia es similar a la de otros pacientes con carcinoma renal. Se recomienda realizar una ecografía abdominal a todos los pacientes que inician un programa de diálisis y repetir el estudio cada 3 años. Dado que el riesgo de aparición de metástasis aumenta con el tamaño de la lesión, se recomienda la nefrectomía en caso de lesiones mayores de 3 cm o, aunque sean de menor tamaño, si cursan con hemorragia y/o dolor. En el resto de los casos se recomienda un seguimiento periódico, no existiendo consenso sobre el esquema a seguir. Riñón en esponja. Espongiosis renal. Enfermedad de Cacci Ricci Es una malformación de los túbulos colectores terminales, que afecta a una o más papilas, habitualmente no hereditaria, aunque se han descrito casos familiares de transmisión autosómica dominante. Se asocia con macro y microquistes medulares, pudiendo aparecer de forma asimétrica y focal. Se estima su frecuencia en la población general entre 1:5000 a 1:20000 personas. Habitualmente asintomática, las manifestaciones clínicas no suelen aparecer hasta los 40-60 años. Clínicamente se suele manifestar como hematuria (macro o microscópica), infecciones urinarias de repetición o litiasis renal (15-20%). También se puede detectar un defecto de concentración con acidosis tubular distal (incompleta), hipercalciuria (30-50%) o bien nefrocalcinosis. El diagnóstico se realiza por urografía endovenosa, en la que se debe demostrar la dilatación de los túbulos. Esta entidad, dada su condición benigna, no requiere tratamiento específico, salvo el de sus posibles complicaciones. Debe mantenerse una ingesta alta de líquidos, siendo importante realizar un adecuado manejo de la hipercalciuria, utilizando tiazidas si se considera oportuno.

Enfermedades quísticas hereditarias *Poliquistosis renal autosómica dominante*

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante, es decir: cada hijo o hija de un progenitor afecto tiene el 50% de probabilidades de padecer la enfermedad. Su incidencia es de 1 cada 400-1000 nacimientos vivos, siendo la enfermedad renal hereditaria más frecuente. Existen 2 genes causantes de la enfermedad. El gen PKD1, responsable del 85% de los casos, se halla en el brazo corto del cromosoma 16. Su transcripción permite la síntesis de la poliquistina 1, glicoproteína de membrana relacionada con la interacción intercelular y con la matriz intercelular. El segundo gen implicado se halla en el brazo largo del cromosoma 4 (PKD2). La proteína sintetizada por el gen PKD2; la poliquistina 2, es un canal de calcio. Ambas proteínas se localizan en los cilios primarios, presentes en casi todas las células del organismo. En realidad, todas las proteínas involucradas en enfermedades renales quísticas se localizan en estos orgánulos, por lo que estas enfermedades se llaman actualmente ciliopatías [1]. Manifestaciones renales: A medida que la enfermedad progresa ambos riñones aumentan de tamaño y su superficie se hace irregular, llegando a palparse en el examen abdominal. Los episodios de dolor en flanco, frecuentemente asociados a hematuria macro o microscópica, son frecuentes. A medida que los riñones crecen los pacientes tienden a presentar HTA, que se correlaciona con el tamaño renal. En su etiopatogenia se postula la activación del sistema renina-angiotensina por la creación de zonas isquémicas en el parénquima renal con el crecimiento de los quistes. Por ello, y también como nefroprotección, se recomienda tratar a estos pacientes con IECA/ARAII [2]. También se describen

aumentos en la incidencia de infecciones del tracto urinario y de litiasis renal. El análisis de la orina muestra proteinuria no importante [3]. Los factores relacionados con un peor pronóstico, además del PKD1, son: sexo masculino, edad temprana de presentación, hipertensión, episodios de hematuria macroscópica e infecciones del tracto urinario en varones. Manifestaciones extra-renales: hasta en un 60% de los casos existen quistes hepáticos, incrementándose su incidencia con la edad; la aparición de una enfermedad hepática masiva suele ser típica del sexo femenino, aunque es insólito que se vea afectada la función del órgano; la clínica secundaria a su presencia se suele limitar a la derivada del compromiso de espacio, aunque también pueden sobreinfectarse. También se ha descrito la presencia de quistes en: páncreas, vías seminales y bazo, aunque sin trascendencia clínica. El 4-10% de los afectados presentan aneurismas cerebrales. Parece que hay una agregación familiar de esta anomalía. La rotura de estos aneurismas es la complicación más grave de estos paciente [4]. Diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad se hace, normalmente, por ecografía. Los criterios ecográficos son los siguientes: 15-39 años: 3 ó más quistes uni/bilaterales 40-59 años: 2 ó más quistes en cada riñón \geq 60 años: 4 ó más quistes en cada riñón Menos de 2 quistes en pacientes de \geq 40 años es suficiente para excluir la enfermedad. En menores de 15 años la ecografía es poco sensible [5]. El diagnóstico genético puede realizarse si existe una indicación precisa (diagnóstico prenatal o preimplantacional; presintomático en jóvenes o potenciales donantes de riñón). El diagnóstico más asequible es el análisis de ligamiento. Para hacer este estudio genético se requieren varios miembros afectados y no afectados de la familia. En cuanto al diagnóstico directo (análisis de mutaciones) es factible en la actualidad [6]. No existe aun un tratamiento específico para la enfermedad pero se espera que a corto-medio plazo lo haya. Se están ensayando: el antagonista del receptor de la vasopresina, los inhibidores de mTOR y la somatostatina, entre otros fármacos [7].

Para mayor información dirigirse a los siguientes enlaces:

[Nuevas perspectivas terapéuticas en la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Nefrología 2008](#)

[Diagnóstico molecular de la Poliquistosis Renal Autosómico Dominante. Nefrología 2011](#)

[Guías Clínicas Españolas de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Revisión 2015](#)

Poliquistosis renal autosómica recesiva

La incidencia es de 1:20000 nacimientos. Se presenta típicamente en la infancia pero puede aparecer también en la niñez o en la adolescencia e incluso en edad adulta de forma menos severa. Siempre se asocia con fibrosis hepática que puede ser más o menos sintomática, pudiendo llegar a dar problemas severos de hipertensión portal que requieran descompresión portal o trasplante hepatorenal. El gen causante de la enfermedad es el PKHD1, localizado en el brazo corto del cromosoma 6. La proteína para la que codifica: fibroquistina/poliductina se localiza en los cilios primarios, tratándose pues de una ciliopatía [8]. El diagnóstico se suele establecer en base a la clínica, apoyada por los hallazgos radiológicos: los riñones aparecen aumentados de tamaño con microquistes (< 3 mm) o con aspecto hiperecogénico global. La típica presentación perinatal incluye: oligoamnios, riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos y escasa cantidad de orina en la vejiga. La presentación clínica varía según predomine la afectación hepática o renal. Los casos más severos se pueden detectar desde la semana 24 de gestación, siendo su pronóstico infausto. Los pacientes que sobreviven el primer mes de vida presentan una supervivencia del 80% a los 5 años. La IR se presenta, habitualmente, después de los 15 años de edad. Los pacientes que se diagnostican al nacer suelen presentar una HTA de difícil manejo [9]. Esta indicado hacer el estudio genético orientado al diagnóstico prenatal o preimplantacional. En ausencia de necropsia, y por lo tanto de un diagnóstico

certero, se recomienda una búsqueda de mutaciones en PKHD1 debido al error inherente a un estudio de ligamiento basado en el diagnóstico clínico. En un niño vivo el diagnóstico de PQRAR no siempre es definitivo y puede confundirse con otras entidades como displasia renal o PQRAD, lo cual conduciría a un error en la determinación de si un embrión o feto están afectados mediante análisis de ligamiento Enfermedad de von Hippel-Lindau. Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante cuyo defecto genético radica en mutaciones en el gen VHL localizado en el cromosoma 3; tiene una baja incidencia: 1:36000 nacimientos. La afectación orgánica es múltiple: hemangioblastomas retinianos; hemangioblastomas cerebelosos y medulares; quistes y carcinomas de islotes del páncreas; feocromocitomas que pueden ser bilaterales; quistes o nódulos en epidídimo; y en el riñón, desarrollo de quistes hasta en el 75% de los casos, cuyo principal riesgo es la malignización (38-55%) que puede ser bilateral en el 60% de las ocasiones. Sin embargo, es raro que dichos quistes se malignicen antes de los 20 años de edad, haciéndolo, normalmente, a partir de los 60 años [10]. Para prevenir estas importantes complicaciones, a los pacientes mayores de 20 años se les debe realizar una ecografía anual y un TAC con contraste si aquella no es concluyente. También es importante realizar, regularmente, un estudio de imagen a los familiares portadores del gen responsable de la enfermedad. Se puede realizar el diagnóstico genético directo mediante la búsqueda de mutaciones en el gen VHL.

Esclerosis tuberosa

Enfermedad hereditaria autosómica dominante que puede ser causada por mutaciones en los genes TSC1 o TSC2 localizados en los cromosomas 9 y 16, respectivamente. Se caracteriza por el desarrollo de angiomiolipomas renales y hepáticos, angiofibromas faciales, nódulos de Könen en uñas, manchas acrómicas cutáneas, astrocitomas cerebrales, lesiones corticales que condicionan epilepsia y retraso mental. En el riñón es más frecuente la aparición de angiomiolipomas (40-60%) que de quistes renales (18%) [11]. Desde el punto de vista renal, su principal complicación es la hemorragia secundaria a los angiomiolipomas [12]. Los inhibidores de mTOR han demostrado su eficacia para disminuir el volumen de los angiomiolipomas evitando así el intervencionismo [13]. Existe un síndrome de "genes contiguos" en el que hay una delección de PKD1 y TSC2 y clínicamente aparece una esclerosis tuberosa con nefromegalia quística al nacer. El pronóstico renal es malo con necesidad de diálisis en la segunda o tercera década de la vida [14].

Nefropatía tubulointersticial familiar autosómica dominante

Dentro de las nefropatías tubulointersticiales, se conocen formas familiares con un perfil clínico muy heterogéneo, incluso dentro de la misma familia. Dado que en varias familias se constataba la presencia de quistes corticomedulares, y se diferenciaban claramente por la edad de comienzo, se acuñó el concepto de "Complejo Nefronoptosis-Enfermedad Quística Medular" [15].

Nefronoptosis define las formas infantiles con herencia autosómica recesiva, y los genes inicialmente descritos fueron la Nefroquistina y la Inversina. Se tratan en el siguiente apartado.

El término Enfermedad Quística Medular se aplicó a las formas adultas con herencia autosómica dominante, y el primer gen identificado fue la Uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall (UMOD). También se acuñó el nombre de Nefropatía Hiperuricémica Familiar Juvenil como supuesta variante de la anterior [16].

El conocimiento de nuevos genes y la presencia inconstante de quistes ha llevado a reconsiderar esta entidad. Recientemente las guías KDIGO del año 2015 han propuesto redefinirla y clasificar estas nefropatías familiares con el nombre de Nefropatía Tubulointersticial Autosómica Dominante (NTIAD), habiéndose descrito hasta la fecha cuatro genes, incluido el UMOD [17] [18] [19] [20].

La NTIAD presenta las siguientes señas de identidad:

- Enfermedad de origen genético con un patrón de herencia autosómico dominante
- Se conocen actualmente cuatro genes responsables de esta enfermedad: UMOD, Mucina-1 (MUC1), "Hepatocyte nuclear factor 1b" (HNF1b), y REN que codifica la renina.
- Existe una gran variabilidad clínica inter e intrafamiliar.
- Presentación clínica anodina: La hipertensión arterial es habitual, pero no aparece precozmente, ni es severa. El sedimento urinario puede presentar microhematuria muy ocasional. La proteinuria es negativa o de poca cuantía (<1g/día).
- La presencia tanto de hiperuricemia, como de quistes corticomedulares es inconstante. Han dejado de ser un criterio diagnóstico tal como se consideraba previamente.
- La enfermedad renal es de lenta evolución y con una edad de llegada a la enfermedad renal terminal muy variable, pudiendo variar entre los 20 y 70 años (o nunca).
- Debido a su poca expresividad clínica y lenta evolución, el diagnóstico por biopsia renal es infrecuente. El patrón histológico es característico e inespecífico: fibrosis intersticial y atrofia tubular. Los glomerulos son normales y la inmunofluorescencia negativa.
- No tiene opciones de tratamiento, más que el manejo de incidencias como la hipertensión arterial, la hiperuricemia... No recidiva en el trasplante.

Nefronoptosis

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que constituye la causa más frecuente de ERC estadio V en las tres primeras décadas de la vida. La edad media de presentación de la IR son los 13 años. Los primeros síntomas suelen aparecer alrededor de los 6 años y consisten en poliuria, polidipsia, enuresis secundaria y anemia. Es muy típica la necesidad de beber durante el descanso nocturno. La ecografía muestra riñones de tamaño normal con ecogenicidad aumentada y quistes corticomedulares. La histología renal muestra una triada característica compuesta de: quistes corticomedulares, ruptura de la membrana basal tubular y nefropatía túbulointersticial. El espectro de la enfermedad es amplio. En las formas infantiles la ERC estadio V aparece antes de los tres años mientras que en la forma juvenil lo hace en las tres primeras décadas de la vida. En más del 10% de los casos la nefronoptosis se asocia a afectación extrarenal: degeneración retiniana (Síndrome de Senior-Løken); aplasia del vermis cerebeloso (Síndrome de Joubert); fibrosis hepática o epíffisis en cono. Hasta ahora se han identificado 13 genes causantes de la enfermedad (NPHP1 a NPHP13) [\[21\]](#). La delección de NPHP1 en homocigosis da lugar al 21% de los casos de nefronoptosis mientras que los demás genes explican un 10% del resto de casos. Dicha alteración genética es fácil de detectar mediante un estudio genético. Todas las proteínas para las que codifican estos genes se localizan en el cilio primario y, por lo tanto, se trata también de ciliopatías. No existe ningún tratamiento efectivo para la enfermedad aunque los antagonistas del receptor de la vasopresina han demostrado ser efectivos en modelos animales.

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS NO QUÍSTICAS SÍNDROME DE ALPORT

El síndrome de Alport es una enfermedad del colágeno en el que se afectan siempre los riñones, frecuentemente el oído y, ocasionalmente, el ojo. En el 85% de los casos existe una herencia ligada al cromosoma X; el 15% presentan una herencia autosómica recesiva y hay casos descritos con herencia autosómica dominante. En la [Figura 1](#) se representa el algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de síndrome de Alport.

Enfermedad de Alport ligada al cromosoma X.

Las mujeres son portadoras y cada hijo varón tiene el 50% de probabilidades de padecer la enfermedad. Un 20% de las mujeres están en diálisis a los 60 años, por lo que, aún llamándose portadoras, presentan hematuria y a veces proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La enfermedad se debe a una mutación del gen COL4A5, localizado en el brazo largo del cromosoma X que codifica la síntesis de la cadena alfa 5 de colágeno tipo IV [\[22\]](#). Clínicamente se caracteriza por la presencia de hematuria microscópica, desde los primeros años de vida. La proteinuria discreta al inicio de la enfermedad, aumenta con los años, desarrollando un 40% de los varones proteinuria de rango nefrótico, lo que empeora el pronóstico. El ritmo de progresión hacia la ERC avanzada depende del sexo (mucho más severa en varones) y de factores genéticos, siendo similar dentro de una misma familia, alcanzándose, habitualmente, la ERC estadio V entre los 15 y 30 años de edad. Se recomienda el tratamiento con IECAS y ARAII [\[23\]](#). La alteración auditiva propia de la enfermedad es una hipoacusia neurosensorial bilateral para sonidos agudos (frecuencia 4000-8000 Hz). Se establece en la adolescencia y no progresa a la sordera aunque si es frecuente la necesidad de utilizar audífonos. Las alteraciones oculares aparecen en el 15-40% de los casos, pudiendo afectar a córnea, cristalino y retina (catarata, esferofaquia, miopía, retinitis pigmentaria); pero la única patognomónica es el lenticono bilateral. Las lesiones histológicas son inespecíficas al microscopio óptico: aumento de la matriz mesangial, áreas de proliferación segmentaria, engrosamiento capsular y lesiones de glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Las alteraciones túbulo-intersticiales son más precoces y, aunque, la presencia de células espumosas, de origen y significado inciertos, es habitual, no es un dato patognomónico de la enfermedad. La microscopia electrónica es altamente sugestiva de la enfermedad ante la presencia de laminación, engrosamientos y adelgazamientos de la MBG.

Enfermedad de Alport ligado al cromosoma X con leiomatosis difusa.

Es un síndrome de “genes contiguos” causado por una deleción del extremo 5’ del gen COL4A5 que afecta, también, al gen COL4A6. Se caracteriza por presentar, además del síndrome de Alport, leiomiomatosis genital; uterina y esofágica. Las mujeres que lo presentan cursan con leiomatosis de la misma gravedad que los varones, pero con menos daño renal [\[24\]](#).

Enfermedad de Alport con herencia autosómica recesiva.

Se caracteriza por afectar por igual a varones y mujeres. La clínica es superponible al Alport ligado al sexo. La alteración molecular se sitúa en los genes COL4A3 y COL4A4 que codifican las cadenas $\alpha 3$ y $\alpha 4$ del colágeno tipo IV.

Enfermedad de Alport con herencia autosómica dominante.

Representa menos del 5% de los casos de síndrome de Alport. Se corresponde con la “Nefropatía del colágeno 4: $\alpha 3$ - $\alpha 4$ ”. Estos pacientes son, en realidad, portadores del Síndrome de Alport recesivo. En caso de progresar a ERC estadio V lo hacen en edades avanzadas de la vida [\[25\]](#). No existe un tratamiento específico para los pacientes con enfermedad de Alport, debiendo manejarse

adecuadamente todos los factores de progresión de la insuficiencia renal. Tras el trasplante renal, habitualmente la evolución es favorable, aunque en un bajo porcentaje de casos se pueden observar depósitos de IgG a lo largo de la MBG por anticuerpos contra dicha membrana, con el desarrollo de una glomerulonefritis rápidamente progresiva y pérdida del injerto, fenómeno que se repite en un nuevo injerto. Dado que ninguna de las características clínicas del síndrome es patognomónica, el diagnóstico se debe sospechar en toda nefropatía hereditaria con microhematuria, proteinuria e insuficiencia renal en varones, demostrando, en la biopsia renal, las alteraciones propias de la enfermedad, especialmente, mediante el análisis con microscopía electrónica. Se puede realizar el estudio genético para el diagnóstico de la enfermedad en casos aislados y también se puede realizar diagnóstico prenatal y preimplantacional. Todo ello es asequible para la forma ligada al sexo y más complejo para las formas dominantes [\[26\]](#).

Nefropatía del colágeno IV

El término “nefropatía del colágeno IV ($\alpha3\text{-}\alpha4$)” permite agrupar en un único concepto clínico y molecular las entidades previamente conocidas como Hematuria Familiar Benigna, síndrome de Alport autosómico dominante y portadores del síndrome de Alport autosómico recesivo. Las tres están causadas por mutaciones en los genes COL4A3 o COL4A4. Por lo tanto esta entidad se caracteriza por tener un patrón de herencia autosómico dominante y un espectro clínico que va desde la microhematuria con o sin proteinuria hasta la ERC estadio V en edades medias o avanzadas de la vida .

Enfermedad de Fabry

Error innato del metabolismo producido por mutaciones del gen de la alfa-galactosidasa, situado en el brazo largo del cromosoma X. El déficit de enzima produce acumulación de glucoesfingolípidos (globotriaosilceramida; GB-3) en los lisosomas, afectando a diferentes tejidos, entre ellos el riñón [\[27\]](#). La afectación renal es frecuente en varones, y menos severa en mujeres. El depósito de esfingofosfolípidos en las células renales, tanto endoteliales, como epiteliales (podocitos) y tubulares, produce alteración de la función tubular, habitualmente asintomática; proteinuria de aparición precoz y que puede alcanzar rangos elevados; e insuficiencia renal progresiva. En ausencia de tratamiento, los pacientes suelen desarrollar ERC estadio V en la cuarta década de la vida. El análisis histológico demuestra la presencia de cuerpos intracelulares densos, redondeados, de diferente tamaño y estructura laminar (figuras de mielina), en la microscopía electrónica. La microscopía óptica muestra células espumosas y, en fases avanzadas, esclerosis progresiva. Otras manifestaciones de la enfermedad dependen del lugar de depósito del GB-3: angioqueratomas de diferentes tamaños que se localizan en abdomen, glúteos, caderas, genitales y muslos; opacidad corneal (córnea verticilata); hipertrofia ventricular izquierda, miocardiopatía hipertrófica y cardiopatía isquémica; neuropatía autonómica, enfermedad vascular cerebral y crisis de dolor lancinante precipitadas por el ejercicio o los cambios de temperatura; Desde 2001 existe tratamiento de reemplazamiento enzimático mediante la administración de agalsidasa alfa o beta de forma endovenosa, cada 2 semanas. El tratamiento precoz evita las complicaciones de la enfermedad al evitar el depósito de GB-3 en los tejidos.