EMBRIOLOGÍA Y GENÉTICA DEL REFLUJO VESICoureTERAL PRIMARIO Y DE LA DISPLASIA RENAL ASOCIADA

Antonio Morales Martínez, Rocío Calvo Medina, Mercedes Chaffanel Peláez, Alberto Bueno Fernández, Carlos Miguelez Lago y Emilia del Castillo Acedo del Olmo.

Servicio de Urología, Servicio de Nefrología y Servicio de Enfermedades Genéticas. Hospital Materno Infantil. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

Resumen.- OBJETIVO: Realizar una aproximación a la embriología y genética del reflujo vesicoureteral (RVU) y de la nefropatía de reflujo (NR). Reconocer los patrones de asociación familiar del RVU y tratar de ver en qué casos se deberían considerar estudios genéticos a estos pacientes y, en tal caso, qué tipo de estudios. Por último, estudiar qué tipo de asociación presentan estos dos fenómenos (RVU y NR).

MÉTODOS: Revisión bibliográfica de artículos relacionados hasta junio de 2007.

RESULTADOS: Se reconocen dos tipos de RVU primario según la presentación: aislado y sindrómico; de este último se conocen sus mecanismos de transmisión y sigue patrones de herencia mendeliana. Los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que el RVU aislado también presenta asociación familiar, y es objeto de estudio el patrón de herencia del mismo; la mayoría de los autores sostienen la idea de que se trata de un fenómeno genéticamente heterogéneo en el que

interactúan diferentes genes y efectos medioambientales. Son múltiples los genes candidatos implicados. Las características del RVU (expresividad y penetrancia variables, resolución espontánea) hacen difícil seleccionar aquellos pacientes subsidiarios de estudio genético. A pesar del tratamiento del RVU, la incidencia de fallo renal crónico secundario al mismo no ha descendido. Algunos de los genes candidatos en estudio para el RVU se han identificado como reguladores de la embriogénesis de la yema ureteral, paso clave para el desarrollo del riñón y tracto urinario. Análisis en ratones y humanos sugieren que parte del daño renal asociado al RVU es congénito y debido a una malformación congénita; por lo que la asociación entre RVU y fallo renal puede deberse a un defecto genético del desarrollo y no a la mala evolución del paciente con RVU. La investigación en animales es un paso clave para profundizar en los conocimientos en este tema (genes candidatos y asociación de RVU con NR).

CONCLUSIONES: Es importante conocer los patrones de asociación familiar del RVU (aislado y sindrómico) para dar consejo genético cuando sea posible. Por ello, en todo paciente con RVU, son necesarias una anamnesis y exploración específicas y dirigidas. La indicación actual de estudio genético tiene limitaciones. Se realizará diagnóstico prenatal si existe RVU sindrómico con mutación conocida, expresividad fija y penetrancia completa o si las manifestaciones conllevan riesgo vital. Los datos epidemiológicos y estudios de laboratorio nos orientan a la posibilidad de nefropatía congénita asociada en casos de RVU grave.

Palabras clave: Reflujo vesicoureteral. Nefropatía de reflujo. Genética del RVU. Desarrollo renal y tracto urinario. Malformación renal. Embriología.

Summary.- OBJECTIVES: The main reasons of this review are: To determine some of the embryological and genetic mechanisms of vesicoureteral reflux (VUR) and associated congenital reflux nephropathy (NR); recognize different patterns of

familiar clustering and identify appropriate cases where genetic counselling and investigations might be indicated; and finally, to establish the association of these phenomena (VUR and NR).

METHODS: Bibliographic search of related articles until June 2007.

RESULTS: There are two kinds of primary VUR: isolated VUR and syndromic VUR; the last one has an inherited Mendelian transmission and we know the mechanisms. Epidemiological studies seem to demonstrate that isolated VUR also presents familiar clustering and its inheritance pattern is the main object of interest in some studies; most authors support the hypothesis that VUR is genetically heterogeneous and is caused by a number of different genes acting with random environmental effects. There are lots of candidate implicated genes. The characteristics of VUR (incomplete penetrance, variability of expression, spontaneous resolution...) make difficult to configure a selection of patients subsidiary of genetic study. Despite different treatment options, the incidence of renal chronic failure secondary to VUR has not decreased. Some of the candidate genes identified regulate the position of ureteral budding, a critical step in both kidney and urinary tract development. Analysis of data from humans and mice suggests that some of the renal damage associated with VUR is congenital and is due to a kidney malformation. Therefore, in these cases, the association of VUR and renal failure may be caused by a genetic defect affecting the formation of the kidney and the urinary tract and not by evolution of VUR. Investigation in animals is fundamental to know more about this issue (candidate genes and VUR-NR association).

CONCLUSION: It is important to learn patterns of familiar clustering of isolated and syndromic VUR to offer genetic counselling if possible. For this reason, we should be screening carefully all patients suffering from VUR. It is known that limitations in actual indications of genetic study exist. Prenatal diagnosis may be realized if there is a syndromic VUR with known mutation, invariable expressivity or if clinical manifestations involve risk of death. Epidemiological data and laboratory studies may give us guidance to elicit new cases of nephropathy associated to severe VUR.

Keywords: Vesicoureteric reflux. Reflux nephropathy. Genetics of VUR. Kidney and urinary tract development. Kidney malformation.

INTRODUCCIÓN

ASOCIACIÓN FAMILIAR DEL RVU

El Reflujo vesicoureteral (RVU) primario es un defecto congénito del tracto urinario que consiste en el paso retrógrado de orina de la vejiga al riñón, descartando alteraciones neuromusculares u obstructivas que lo expliquen (1). Se estima que su prevalencia en la edad pediátrica está en torno al 1% de todos los niños (2,3), aunque dada

la variabilidad de las manifestaciones clínicas, y las distintas características de los medios diagnósticos, ésta puede estar infravalorada.

Los datos recogidos en las series americanas y europeas informan de que el 8% de los pacientes con RVU desarrollan fallo renal crónico como consecuencia de la denominada "Nefropatía por Reflujo" (NR), (4,5) representando ésta el 25% de las causas de enfermedad renal crónica (1,2). Dado que en ocasiones el RVU no tiene manifestaciones clínicas, probablemente exista un porcentaje de pacientes con RVU no diagnosticado, asociado a diferentes grados de hipoplasia y/o displasia renal (RHD). Ésta es, a su vez, la enfermedad subyacente en más de un tercio de los niños con enfermedad renal crónica (6,7).

En nuestra experiencia diaria, podemos sospechar que el fenómeno del RVU presenta un componente familiar, refrendado en numerosos estudios actuales. Así, se han registrado diferentes incidencias de RVU aislado, en análisis de poblaciones con diferencias étnicas (8); tasas de concordancia de RVU del 80-100% en gemelos monocigóticos (frente al 35-50% en los dicigóticos.) (9); incluso otros autores refieren que el 30-50% de los hermanos de afectos de esta enfermedad, presentan RVU no diagnosticado, definiendo así claramente el agrupamiento familiar de esta patología (10).

Por todo esto, el componente genético de este fenómeno ha sido estudiado en profundidad, siendo objeto en los últimos años de muchas publicaciones en revistas especializadas. De este modo se han sugerido varios patrones que intentan explicar el comportamiento genético del RVU [autosómico dominante (AD) con penetrancia incompleta (3,11), autosómico recesivo (AR) (12), ligado al sexo (13), de herencia multifactorial (2, 14,15)] pero tan sólo Chapman (3) realiza un análisis de segregación complejo que determina que el patrón que mejor puede explicar las asociaciones epidemiológicas y familiares de RVU es el de un gen dominante simple. Robert Mak (1) habla de este último análisis presumiendo que se trataría de una mutación, en la que el alelo mutado domina sobre el no mutado y que la frecuencia de presentación sería de 1/600 (hipótesis que haría de esta enfermedad la más común en humanos transmitida con herencia dominante).

Es indudable es que existen anomalías nefro-urológicas congénitas derivadas de alteraciones en el complejo desarrollo embriológico del sistema urinario y renal, así como una serie de enfermedades multisistémicas de reconocida etiología genética, en las que algunas de estas anomalías están presentes, entre ellas el RVU (16). Las anomalías nefrourológicas comentadas se han denominado clásicamente por su acrónimo en inglés CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract).

Por otro lado, cabe señalar que otros estudios descriptivos muestran que los miembros de familias en las que existe RVU y NR van a tener una mayor posibilidad de presentar NR, que los de aquellas familias que presenten solamente RVU (17-19). Igualmente señalan que los miembros de familias con pacientes afectos de RVU grave, van a tener mayor probabilidad de presentar NR al nacimiento (20).

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO

En este punto es interesante conocer la relación que se establece entre el desarrollo del RVU y la posibilidad de aparición de un riñón hipoplásico/displásico asociado. Esta teoría propuesta por varios autores, sostiene que la nefropatía que se asocia al RVU se debe a un mecanismo común que afecta al mismo tiempo en el desarrollo embriológico del sistema urinario y renal (21,22).

Para entender la asociación de RVU y malformaciones renales es preciso comprender el desarrollo del tracto urinario y del riñón. En los vertebrados, el riñón procede de los conductos mesonéfricos, una pareja de cordones epiteliales que se extienden a lo largo del eje antero-posterior del embrión (23). La yema ureteral (YU) se extiende desde el conducto mesonéfrico subiendo hasta el blastema renal. En la 4ª semana del desarrollo embrionario, señales recíprocas entre la YU y el blastema metanéfrico adyacente, inducen que el extremo distal de la YU comience a bifurcarse y a formar los conductos colectores. Al mismo tiempo el blastema metanéfrico se epiteliza formando las nefronas. El extremo proximal de la YU permanece unido al conducto mesonéfrico y formará el uréter distal. El conducto néfrico común, que es el segmento del conducto mesonéfrico que enlaza el uréter y el seno urogenital (primitiva vejiga), está programado para la muerte celular, lo cual permite al uréter insertarse dentro de la vejiga (trayecto submucoso) y desarrollar una capa muscular que conecta con el trigono vesical (Figuras 1 y 2).

Numerosos estudios hablan de que la posición de la YU en el conducto mesonéfrico es fundamental para el desarrollo del riñón y el tracto urinario (24, 25). De este modo una YU situada demasiado craneal resultaría en un orificio situado en la uretra o en estructuras genitales; mientras que la posición inicial de la YU demasiado caudal llevaría a una inserción en el trigono demasiado craneal y como consecuencia una unión ureterovesical corta o lateral al trigono. Mackie y Stephens (26) examinaron lactantes postmortem afectados de duplicidad renal y hallaron que la posición del orificio ureteral se correlacionaba con la morfología renal de tal modo que resultaba un riñón displásico en caso de posición del orificio lateral al trigono o en la uretra.

Por otro lado Murer (27) apunta que la interacción necesaria entre la YU y el blastema metanéfrico para el crecimiento y diferenciación, también se altera dependiendo de la posición de la YU, ocurriendo que en casos de contacto con zonas en que las células mesenquimales son escasas, se desarrollarán riñones hipoplásicos o displásicos. De acuerdo a estas teorías la hipoplasia/displasia renal no siempre sería consecuencia del RVU crónico y sus manifestaciones, sino de la unión aberrante de la YU con el mesénquima metanéfrico.

Por este motivo es de gran importancia el estudio de los factores que determinan la posición de la YU entre los que se encuentran moléculas de señalización y factores de transcripción expresados en el conducto mesonéfrico y

FIGURA 1. a. Visión lateral de un embrión de 10,5 semanas en la que se muestra el conducto mesonéfrico izquierdo que se extiende a lo largo del eje antero-posterior del embrión. Los túbulos mesonéfricos se observan en la porción craneal del conducto. La yema ureteral aparece como un engrosamiento a nivel de la porción caudal.

b

b. A las 10,5 semanas la visión lateral muestra el conducto mesonéfrico y la yema ureteral. La porción caudal del conducto mesonéfrico se sitúa cerca del seno urogenital, y formará la vejiga.

c. A las 10,75 semanas, se puede observar como la YU ha crecido rodeada de mesénquima metanéfrica. Este mesénquima se localiza en el rectángulo marcado.

d. A las 11,5 semanas, la porción distal de la YU se bifurca. El tejido mesonéfrico circundante comienza a diferenciarse para formar nefronas. La porción proximal de la YU se alarga alcanzando los uréteres que conectarán los riñones con la vejiga.

e. A las 13,5 semanas una visión frontal muestra los dos riñones y uréteres. La YU se bifurca muchas veces para formar los túbulos colectores del riñón, mientras el resto del uréter se elonga, se separa del conducto mesonéfrico y se conecta a la vejiga.

De esto, se deriva la importancia de la posición inicial de la YU; así demasiado craneal o caudal resultará en una migración inadecuada y en una posición final anómala. Por otro lado el contacto de la YU con zonas en que las células mesenquimales sean escasas puede dar lugar a estructuras renales hipoplásicas o displásicas

YU: yema ureteral; cm: conducto mesonéfrico; tm: túbulos mesonéfricos; su: seno urogenital; mm: mesénquima metanéfrica; ur: uréter; vj: vejiga; Rñ: riñón

en el blastema metanéfrico (Tabla I), de tal modo que alteraciones en la expresión de estas moléculas suponen una alteración del desarrollo que conllevará tanto a malformaciones renales como del tracto urinario (28).

BASES GENÉTICAS DEL RVU

A la hora de hablar de transmisión genética del RVU y concreción de las estructuras implicadas el espectro de trabajo es muy amplio puesto que, como ya suponemos, se trata de encontrar aquellos genes que pueden afectar al proceso de desarrollo del tracto urinario y renal, hecho que se ha comprobado en la experiencia de laboratorio con ratones. Así, al hablar de genes que alteran el desarrollo, predisponentes para la aparición de RVU tenemos que hablar de:

1º Mutaciones en genes que se han demostrado en pacientes con hipo-displasia renal sindrómica que siguen patrones de herencia mendeliana (estos genes han demostrado estar implicados en el RVU),

2º Genes concretos en los que diferentes alteraciones (delecciones, traslocaciones...) pueden dar lugar a alteraciones nefro-urológicas;

3º en último lugar no se debe olvidar que este tema es terreno de investigación en la actualidad y que la experiencia en animales es vital para su conocimiento más completo.

I.- SÍNDROMES DE HERENCIA MENDELIANA CON HIPO/DISPLASIA RENAL

Aunque la mayoría de los pacientes con RVU no tienen otras malformaciones orgánicas, mutaciones en

genes específicos han sido identificados en pacientes con RVU como parte de un síndrome más complejo (Tabla II), algunos de los cuales son los siguientes (27):

- **Síndrome coloboma renal (RCS).** Alteraciones del tracto urinario, oculares y óticas. Experiencias en ratones y humanos. La mayoría de las alteraciones se dan en el exón 2. Presenta gran variabilidad fenotípica incluso intrafamiliar; se ha visto en alteraciones aisladas como hipoplasia renal o RVU aislado. AD. Locus 10q24-25.

- **Síndrome branquio-oto-renal (BOR).** Alteraciones del tracto urinario, auriculares y quiste branquial. AD con penetrancia incompleta y expresividad variable. Locus 8q13.3.

- **Síndrome Townes-Brocks.** Presenta sordera, dermatopatía, ano imperforado, trifalange del pulgar y alteraciones reno-urterales. AD, se han reconocido 35 mutaciones diferentes. Cromosoma 16q12.1.

- **Síndrome hipoparatiroidismo-sordera neurosensorial-enfermedad renal.** GATA 3. AD. Locus 10p14-15.

(El sitio web *Mendelian Inheritance in Man* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>) presenta una lista de más de 100 síndromes CAKUT reconocidos, muchos de los cuales han sido definidos genéticamente)

En este punto es muy interesante un estudio reciente multicéntrico (29). En él de un total de 466 niños con estadio 2 a 4 de enfermedad renal crónica, definida por Filtrado Glomerular (GFR) alterado (FGR=15 a 75 ml/min por 1.73 m²) se seleccionan 175 pacientes diagnosticados por ecografía de tamaño renal pequeño (en longitud

FIGURA 2. Detalle del recuadro marcado en rojo de la figura 1. El uréter permanece unido al conducto mesonéfrico hasta que contacta con la vejiga. La degeneración del conducto común, el segmento del conducto mesonéfrico que se encuentra entre el uréter y el seno urogenital, es necesaria para permitir al uréter iniciar su inserción en la vejiga.

a-c. Imágenes esquemáticas de tractos urogenitales, la línea azul marca el conducto néfrico común durante su degeneración.

En a y b una visión frontal (en las semanas 13 y 14 respectivamente) muestra como al contactar con el seno urogenital el uréter comienza a separarse del conducto mesonéfrico. La expansión y diferenciación de el tejido vesical circundante causa la migración del uréter y su separación definitiva del conducto mesonéfrico hasta obtener una comunicación independiente dentro de la vejiga.

En c (semana 17) los uréteres aparecen insertados en el espesor de la pared vesical. En mujeres el remanente del conducto mesonéfrico desaparecerá. En varones forma los conductos deferentes (como muestra esta imagen con los testes a ambos lados de la vejiga).

cm: conducto mesonéfrico; su: seno urogenital; ur: uréter; vj: vejiga; RÑ: riñón; te, testículos.

o volumen) o con pérdida de diferenciación córtico-medular. De ellos se excluyen aquellos que presentaban de forma asociada anomalías como válvula uretral posterior o malformaciones vesicales primarias, así como aquellos en que existían síndromes complejos que afectaban al riñón, diferentes a los estudiados en este ensayo. De este modo quedan 100 pacientes en 99 familias diferentes (2 eran gemelos) en los que el 12% presentaban historia familiar positiva y el 23% anomalías extrarrenales. En este grupo se estudian con amplificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) las secuencias genómicas de DNA para TCF2, PAX2, EYA1, SIX1 y SALL1 así como cribaje para delección de TCF2 y EYA1 resultando que variantes secuenciales en dichos genes de desarrollo renal fueron encontrados en 18 pacientes, la mayoría de ellas en TCF2 y PAX2.

Lo realmente importante de este ensayo es ver qué manifestaciones clínicas tanto renales como extrarrenales acompañan a la mutación encontrada. Sólo en cinco de los dieciocho niños (5/18) se había sospechado previamente por la clínica el síndrome asociado al gen mutado hallado; de acuerdo con esto, uno de cada seis niños que presentan RHD se espera que pueda tener alteraciones en uno de los cinco genes estudiados aquí.

Es interesante la diversidad de las manifestaciones; así, por ejemplo el espectro clínico de los pacientes con mutación del gen PAX2 incluye hipoplasia renal, displasia no quística o quística (glomerulocística o multiquística) reafirmando la hipótesis de que alteraciones en el gen PAX2 llevan a una obstrucción ureteral temprana durante la nefrogénesis con las consecuencias de los fenotipos citados. También se comprobó que en la mayoría de los pacientes con anomalías oculares asociadas, éstas fueron descubiertas en la reevaluación de los mismos por no haber dado manifestaciones anteriormente.

Otro punto de interés es el hecho de que seis de los ocho niños afectados de alteraciones en TCF2 presentaban lesiones quísticas. Visto de otra manera el 22% de todos los niños del ensayo con RHD quística presentaban mutaciones o delecciones en el gen TCF2. De estas ocho familias se extrajeron muestras en cuatro de ellas viendo que existía mutación en dos de las mismas (asumiendo que eran de novo las otras dos) y comprobando antecedentes familiares de diabetes en tres de las ocho.

Una lectura también de relevancia es que de los pacientes afectados de BOR, aquellos que presentaron la variante que afecta a SIX1 demostraron una rápida evolución a insuficiencia renal crónica y a displasia del disco óptico.

TABLA I. REGULACIÓN DE LA YEMA URETERAL Y CRECIMIENTO DEL URÉTER. VÍA DEL GDNF/RET.

PROCESO	FACTOR/LIGANDO	EXPERIMENTAL
Formación de la Yema Ureteral	- Gdnf: Ligando - Ret: receptor tirosín kinasa - Gfra1: correceptor familia Gdnf	Si delección: riñones pequeños, malformados o ausentes
Factores de transcripción	- Estimulan: PAX2, EYA1, SIX1, SALL 1, Hox 1 - Inhiben: BMP4, Foxc1 y 2, Slit1, Robo2, Sprouty1, Angiotensina II	Duplicidad o ausencia de YU en caso de tratamiento o ausencia de factores
Crecimiento y elongación del uréter distal	- Vías Vitamina A: Rar α , Rar β 2, Retinaldehído DH-2 - Vía Gdnf/Ret	Defectos renales y defectos maduración uréter distal

Distintos ligando
en laboratorio

Gdnf: Factor neurotrófico derivado de la glía
Ret: Receptor de la tirosín-kinasa
Gfra1: correceptor de la familia Gdnf
BMP4: Proteína ósea morfogenética tipo 4
Sprouty1: antagonista RET
Rar: Receptores de ácido retinoico
PAX2, EYA1,

TABLA II. SÍNDROMES HUMANOS CON REFLUJO VESICoureTERAL (RVU) (MODIFICADO DE [27]).

Síndrome	Fenotipo renal	Otras anomalías asociadas	Patrón herencia	Aparición de genes disruptivos
Acrorenal(Siegler)	RVU, ectopia renal,HN,atresia o estenosis renal	SS. Hipoplasia de radio/humero/	U	
Hipoplasia adrenal	RVU, HN, Atresia o estenosis renal	Aminoaciduria. RM. Distrofia muscular.Anomalías visuales	LX	
Barddet-Biedl	RVU, quistes o displasia renal, duplicidad, HN, Nefritis/esclerosis	Obesidad. Polisindactilia, RM. Retinopatía, Hipogonadismo	AR	BBS1-10
Braquio-oto-renal	RVU, agenesia renal, hipoplasia, displasia, obstrucción, HN	Quiste branquial. Fosita preauricular, Microtia, Sordera	AD	EYA1 o SIX1
Ojo de gato	RVU, agenesia renal, hipo o displasia, duplicidad, HN	Atresia de colon, ano,genital, Defectos vertebrales. Fistula traqueoesofágica	C	22 parcial tetrasomia; inv dup(22)(q11)
Di George/velocardiofacial	RVU, hipoplasia renal, duplicidad, HN	Cardiopatía congénita, Aplasia tímica, Fascies típica. Paladar hendido		
Ectrodactilia-síndrome de línea media	RVU, agenesia renal, displasia, quistes, HN			
Epstein	RVU	Trombopatía. Sordera neurosensorial. Catarata	AD	MYH9
Goldenhar (oculo-auriculo-vertebral)	RVU, agenesia renal, displasia renal, HN. duplicidad	Microsomía hemifacial. Anomalías auditivas. Defectos vertebrales	S,AD	
Hipoparatiroidismo-sordera-displasia renal	RVU, hipoplasia renal, aplasia renal	Hipoparatiroidismo Sordera	AD	GATA3
Kabuki	RVU, riñón en herradura, duplicidad, HN	RM. Fascies característica: orejas grandes, paladar hendido	U	
Kallmann	RVU, Duplicidad, agenesia renal	Anosmia. Paladar hendido y Labio leporino	LX, AD	ANOSMIN-1
Disostosis acrofacial Nager	RVU, agenesia renal, HN, Duplicidad ureteral	Hipoplasia de los huesos faciales. Epicantus. Defecto hueso radial	AD	ZFP37
Polidactilia-uropatía obstructiva	RVU, HN, divertículos de uretra y uréteres	Polidactilia postaxial de manos y pies	U	
Coloboma-renal	RVU, hipo-displasia renal, agenesia renal	Coloboma. Sordera neurosensorial	AD	PAX2
Adisplasia urogenital	RVU, agenesia renal, hipo-displasia, HN	Anormalidad útero. Deformidades pies y manos	AD	
Hipoplasia renal-mülleriana	RVU, riñones en herradura, hipoplasia renal	Utero ausente. Frente olímpica Retraso crecimiento Fontanela amplia	AR	
Townes- Brocks	RVU, agenesia renal, displasia renal, duplicidad, divertículos ureterales o de uretra	Trifalange del Pulgar Ano imperforado.Sordera Alteraciones cutaneas	AD	SALL1
Wolfram	RVU, HN	Diabetes mellitas/insipida Atrofia nervio optico. Sordera neurosensorial	M	WFSI-2

AD autosómico dominante, AR autosómico recesivo, LX ligado a X, M mitocondrial, U desconocido, S esporádico, HN hidronefrosis, RM retraso mental, RVU reflujo vesicoureteral.

Todo esto nos señala la importancia de emparejar alteraciones genéticas con manifestaciones clínicas para vislumbrar si las primeras nos van a resultar de utilidad en la práctica clínica.

II. GENES CANDIDATOS

Están en investigación múltiples genes candidatos a ser agentes influyentes en el desarrollo del tracto urinario y renal y, por tanto, en la posible aparición de RVU.

Éstos se han importado desde la experiencia clínica, desde las asociaciones del RVU con otra patología (por ejemplo dada la supuesta asociación de RVU con infecciones de orina se ha propuesto que en el cromosoma 6 del sistema de antígenos de histocompatibilidad debe haber un locus que se asocie a la presencia de RVU, incluso a la evolución hacia NR (30-33); y, también de la investigación. En la Tabla III se adjuntan los genes más estudiados a este respecto con las manifestaciones renales que se derivan de ellos así como las referencias de los investigadores que han estudiado dichas asociaciones. Algunos de ellos son los siguientes:

- **UPKIII** una proteína de membrana que juega un papel fundamental en la estructura y función urotelial y, por tanto, parece importante en la aparición de RVU. Además, dado que forma parte de dicha estructura el contenido en proteínas solubles excretadas en orina puede variar, pudiendo esto ser objeto de estudio y se comentará más abajo (3, 34,35).

- **ROBO2** receptor axonal en el blastema metanéfrico de una glicoproteína (Slit2) secretada en la YU (34,35).

- **Enzima Convertidor de la Angiotensina (ACE) y el receptor *Agtr2*** parecen tener un papel fundamental en guiar la YU a su ubicación adecuada sin embargo la mutación de éste solamente no parece dar lugar a la aparición de RVU, por lo que parece más bien un gen necesario, modificador para el desarrollo del fenotipo (34-36)

Los estudios que tratan de dilucidar el comportamiento genético y los posibles locus asociados son escasos, ya que son de gran dificultad técnica. Destaca el realizado por Feather (37) en 7 familias europeas; se trata de la primera búsqueda genómica en RVU no sindrómico y NR en el que además de analizar asociaciones de aparición de RVU con diferentes locus en el mapa genético apunta que las conclusiones de Chapman parecen confirmarse en su estudio. Sin embargo concluye que la herencia dominante del RVU debe darse tan solo en una pequeña proporción de la población mientras que en la mayor parte de la misma la herencia es poligénica.

Todos estos datos apoyan la hipótesis de que el RVU es genéticamente heterogéneo causado por una diversidad de genes diferentes actuando solos o en combinación. (2,27,28,37).

Una importante aplicación, derivada del estudio genético en humanos, es la posibilidad de realizar un análisis específico de la orina, denominado análisis proteómico que comentaremos a continuación.

III. IMPORTANCIA DE LOS MODELOS EN RATONES

Hay una gran cantidad de ensayos y estudios realizados en animales. Los más destacables e importantes se han hecho en ratones habiéndose diseñado mapas de alta resolución genómicos disponibles y análogos entre las dos especies.

De este modo los modelos en ratones (28) para las mutaciones Pax21^{Neu+/-} (38) y Hoxb7/Ret^{+/-} llegan a la misma propuesta de Mackie y Stephens que postulan que una YU caudalmente situada conducirá a un riñón y uréter malformado. Murawski (28) especula que una YU anormalmente situada en un mesénquima con escasa capacidad para responder a señales de inducción llevará a un orificio del uréter situado demasiado lateral y a un uréter intravesical acortado debido a que el contacto es demasiado temprano y la migración inadecuada. De acuerdo con esto, estos autores (en estudios aún no publicados) han comprobado que el tamaño renal y el tamaño del uréter intravesical presentan una asociación estadísticamente significativa concluyendo que están correlacionados.

Una de las experiencias animales con una posible mayor aplicación en la clínica es el desarrollo de anomalías urológicas (RVU, hidronefrosis) y función renal alterada en ratones con disrupción del gen de la uroplakina III (1) que conducen a un urotelio alterado. Parece que este urotelio alterado también puede desempeñar un papel en el desarrollo de RVU en humanos. Se sabe que el urotelio secreta proteínas en la orina (39,40) por lo que diferentes patrones de proteínas en orina pueden traducir una mutación genética causante o predisponente de RVU primario (con lo que estas proteínas podrían ser marcadores de este fenómeno.) Los estudios realizados en este punto por Mak y cols. (41) se basan actualmente en la secuenciación de las moléculas en muestras de orina obtenidas en pacientes afectados de NR, este es el llamado Análisis Proteómico de la orina. Concluyen que los futuros trabajos en este campo deben basarse en la identificación y secuenciación de estas moléculas.

La conclusión de la experiencia animal es que mientras no hay genes específicos humanos ligados al RVU sí que los hay en modelos de ratones de tal modo que aquellos identificados habría que trasladarlos al mapa genómico humano y comprobarlos.

DISCUSIÓN

Dado el conocimiento cada vez más amplio de las bases moleculares y genéticas del RVU familiar se nos plantea la posibilidad de diagnóstico prenatal, sin embargo, en este punto hay que ser muy cautos porque como ya se ha visto existen casos en que la misma mutación se expresa con manifestaciones más o menos severas y no disponemos de factores pronósticos para predecirlas (42).

Sin embargo, otros autores reconocidos (29) son más categóricos y optan por el consejo genético a todos aquellos pacientes afectados de síndromes con RHD y herencia mendeliana AD, aunque estos tengan una expresividad variable y en ocasiones penetrancia incompleta. También

TABLA III. ESTUDIOS GENÉTICOS HUMANOS DE REFLUJO VESICoureTERAL (RVU), NEUROPATÍA DE REFLUJO (NR) Y ANOMALÍAS DEL RIÑÓN Y DEL TRACTO URINARIO. MODIFICADO DE [28].

Gen o locus humano	Relación con RVU, NR o defectos urinarios o del tracto renal	INVESTIGADOR*
ACE DD Polimorfismo 17q23	Factor riesgo para RVU y RN	52
	Riesgo para riñones pequeños y RVU	52
	Riesgo para defectos del tracto y renales	53
	No factor de riesgo para RVU	54
	No factor de riesgo para NR	55
AGTR2 A1332G Xq22-23 (52-55)	No factor de riesgo para RVU	56,57
	Riesgo para defectos del tracto y renales	53,59
	No factor de riesgo para defectos del tracto y renales	60
BMP4 14 Q 22-23	No mutaciones para riñón ni anomalías del tracto urinario incluido RVU	61
CDC5L 6p21	No asociación con RVU primario	62
FOXC16p25	No mutaciones para riñón ni anomalías del tracto urinario incluido RVU	61
GDNF5p13,1p12	No mutaciones en RVU primario	63
Gtr_1 10q26	No mutaciones en RVU primario	63
GNB3 C825T 12p13	Polimorfismo podría ser factor riesgo RVU	64
	No factor de riesgo para NR	64
HLA 6p	Haplotipo podría asociar desequilibrio RVU y NR	20
	Haplotipo podría ser factor de riesgo de RVU	30, 31,32
	Haplotipo podría ser factor de riesgo de últimos estadios de NR	19
	No asociación entre 6p21 HLA y reflujo primario	37,62
KLK1 19q13	Polimorfismo. Factor de riesgo promotor de RVU e insuficiencia renal crónica	70
	Polimorfismo. No factor de riesgo de RVU primario	70
PALML 1p21	No mutaciones asociadas a RVU primario	71
PAX2 10q24	No mutaciones asociadas a RVU primario	65
	No asociación PAX2 – RVU primario	62
RET 10q 11.2	No mutaciones asociadas a RVU primario	63
ROB02 3 P 12	No asociación con RVU	62
	Mutaciones de RO602 en RVU	35
TGF_1 T509C 19q13.2	Polimorfismo como factor de riesgo de RVU y NR	70
UPKIII 22q13,31	No mutaciones en UPKIII asociadas a RVU primario	51
	No asociado a RVU primario	50
	Mutaciones presentes en RVU y defectos renales	73
	Polimorfismo, no primario pero factor de riesgo débil para RVU	58
USF2 19q13	No asociadas a RVU primario	62
CromosomaX	Sugestivo pero no asociación significativa con RVU primario	37
1p13 20 cmi LOCUS	Asociación positiva con RVU primario	37
	No asociado con RVU primario	62
6p/19 q Tras locación	Presente en defectos renales hereditarios	74
10q	No asociado a RVU primario	37,62
	Monosomía en anomalías urogenitales múltiples incluida RVU	69,68
Delección parcial 11q	Presente en RVU e hidronefrosis	67
Delección 22Q11	Presente en RVU	66

ACE: Enzima Convertidor de la Angiotensina

AGTR2: Receptor de la Angiotensina tipo 2

BMP4: Proteína ósea morfogenética tipo 4

FOXC: Factor de transcripción derivado de la murina

Gdnf: Factor neurotrófico derivado de la glía

Gtr_1: correceptor de la familia Gdnf

GNB: Fosfatasa Calcio dependiente serina/treonina

HLA: Complejo mayor Histocompatibilidad

KLK: Gen relacionado con paralemina

Ret: Receptor de la tirosín-kinasa

UPKIII: uropodina tipo III

se aconseja ampliar el estudio genético a familiares de pacientes afectados pues, como demuestra Weber en su serie, la más representativa hasta el momento, el porcentaje de portadores de la alteración en las familias (en las que se pudo analizar) era del 50 y 66 % respectivamente en los genes implicados más frecuentemente (TCF2 y PAX2), porcentaje que se incrementa si incluimos historia familiar positiva clínica.

También es interesante el estudio genético de aquellos pacientes afectados de RHD ya que, según hemos visto, estos pacientes pueden tener alteraciones genéticas lo cual nos ayudará a descubrir las comorbilidades de dichas enfermedades genéticas. Dichos autores recomiendan el estudio de alteraciones no sólo en aquellos pacientes con historia familiar presente, sino en todos por la posibilidad de que se trate de mutaciones de novo. Las determinaciones a realizar varían según el autor.

De forma más específica, los pacientes afectados de RVU ¿serían candidatos a estudio genético? ¿y sus familiares?

Posiblemente de forma análoga a lo anteriormente descrito sería de utilidad completar el estudio por parte del urólogo realizando un perfil genético a aquellos pacientes afectados de RVU con características asociadas, así sería en pacientes con:

- RHD o fallo renal crónico no explicado por otra causa,
- Alteraciones extrarrenales que puedan tener algún significado sindrómico
- y quizá en aquellos con historia familiar de RVU y/o de NR.

Los signos y síntomas extrarrenales tienen una doble vertiente desde el punto de vista de la práctica clínica: por un lado, el hecho de estar presentes nos refuerzan la necesidad de estudio genético; por otro lado un estudio genético positivo nos señalará la necesidad de una exploración minuciosa e, incluso, de derivación al especialista (fondo de ojo, metabopatía, alteraciones endocrinológicas, audiometría...).

En la Tabla IV se adjuntan datos que se han de recoger en la anamnesis y exploración física de todo paciente con RVU que, en caso de resultar positivos, nos reforzarían la idea de solicitar estudio genético o consulta con el especialista.

Posiblemente, al menos hasta la fecha, no sería de interés en aquellos pacientes afectados de RVU primario aislado en que no se encuentran ninguna de las características anteriormente mencionados ya que, hasta el momento, no hay una clara asociación de RVU aislado con genes concretos.

El conocimiento cada vez más amplio de las bases genéticas y moleculares del RVU promete la posibilidad de tests no invasivos para su diagnóstico y probablemente proveerá pruebas de screening directos. Sin embargo, dado que el RVU primario aislado parece comportarse como un desorden poligénico, los diseños de dichos tests probablemente llevarán tiempo y está por ver si tendrán aplicación práctica.

Posiblemente el avance en investigación en este sentido nos permitirá reconocer la utilidad de estos análisis en familiares de los pacientes así como la posibilidad de consejo genético. Sin embargo en el caso del RVU la dificultad de los estudios es manifiesta dadas sus características: herencia multifactorial, variabilidad de manifestaciones y resolución espontánea en muchos casos.

En la Figura 3 se muestra una propuesta sobre qué tipo de medidas se deben tomar en el momento actual en el campo de la genética según el patrón de presentación del RVU en un paciente.

A) En el caso de RVU aislado hoy en día no cabe otra actuación que el consejo genético advirtiéndole que la tasa de transmisión varía entre el 4-7% al 50% según consideremos que se trata de herencia poligénica o de herencia AD respectivamente y en estos últimos no se debe olvidar que no siempre la penetrancia es completa así como la variabilidad de las manifestaciones.

B) En los casos de RVU sindrómico la tasa de afectación en padres y en futura descendencia se rige por los patrones clásicos de la herencia (Figura 3) asumiendo que se puede hacer estudio molecular en caso de que exista mutación conocida.

A pesar de los múltiples tratamientos medico-quirúrgicos para tratar el RVU (43-45), la denominada NR sigue siendo la tercera y quinta causa más frecuente de fallo renal en las bases de datos pediátricas y de adultos respectivamente (28). Por otro lado la teoría clásica que propone que el daño en el parénquima renal en los pacientes afectados de RVU (es decir la NR) es debido a las infecciones de repetición en estos pacientes pierde paulatinamente fuerza ya que se ha demostrado en numerosos estudios que estos pacientes ni tienen mayor cantidad de reinfecciones, ni siquiera una mayor tasa de pielonefritis (45-47). En este punto es importante señalar que tanto series nacionales (48) como internacionales (30,49,19,20) recogen el carácter congénito de la nefropatía en aquellos pacientes afectados de RVU grave que, en la mayoría de los casos, es bilateral.

Por otro lado, evidencias de humanos afectados sugieren que tanto el RVU como la NR parecen resultar de una anomalía en la posición de la yema ureteral a lo largo del conducto mesonéfrico. Las experiencias en ratones demuestran que cuando hay alteraciones en los genes que regulan la posición de la YU se ponen de manifiesto tanto el RVU como la NR al nacimiento.

De acuerdo a estos datos epidemiológicos y a la experiencia de laboratorio parece que se puede concluir que tanto la NR congénita asociada a RVU (al menos en sus grados más graves) como el propio RVU son dos manifestaciones de un mismo problema en el desarrollo embriológico del sistema renal.

Es quizá en este punto en el que se podría actuar; de ahí la importancia que han adquirido los modelos animales para la búsqueda de genes que conducen al RVU. Los avances en este terreno ofrecen posibilidades muy optimistas acerca del manejo de estos pacientes:

- Predicción de qué pacientes tienen riesgo de desarrollar NR.
- Posibilidad de sustituir el screening cistográfico por molecular en familiares con alta sospecha.
- Diagnóstico prenatal ...

Por todo esto tiene gran importancia de la colaboración estrecha entre urólogos, nefrólogos y genetistas.

CONCLUSIONES

El RVU primario se puede presentar de forma aislada o asociado a síndromes con alteraciones extrarrenales

les (estos últimos con herencia mendeliana reconocida) y presenta agrupación familiar.

En el caso del RVU aislado, el tipaje de los genes es complicado y es tarea de investigación en el momento actual habiendo una serie de propuestas que en la mayoría de los casos apuntan al carácter poligénico de dicho fenómeno.

Es de gran interés el estudio de los factores que determinan la posición de la YU en el desarrollo embriológico.

TABLA IV. DATOS CLÍNICOS QUE APOYAN LA NECESIDAD DE ESTUDIO GENÉTICO O CONSEJO DE ESPECIALISTA.

Alteraciones del tracto urinario	<ul style="list-style-type: none"> • Nefropatía reflujo congénita o precoz • Hipo/displasia renal • Fallo renal precoz o de rápida evolución • Quistes (enfermedad renal quística)* • Otras: anomalía ureteral (ectopia, atresia, duplicidad patológica*) hidronefrosis*, riñón herradura, divertículo* (uretral o ureteral) 	
Alteraciones extrarrenales**	Oído - oreja	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia neurosensorial • Microtia • Orejas alargadas • Apéndices auriculares
	Oculares	<ul style="list-style-type: none"> • Coloboma • Retinopatía • Ceguera • Catarata • Displasia óptica
	Endocrino-metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso crecimiento y/o desarrollo • Hipogonadismo • Hipoparatiroidismo • Diabetes Mellitus • Diabetes insípida • Aminoaciduria • Otras
	Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso psicomotor • Alteraciones manos o pies • Defectos vertebrales • Atresia ano-colon • Cardiopatía congénita • Distrofia muscular, hipoplasia ósea, restos branquiales, aplesia timo, hipohidrosis, trombocitopatía, anosmia, anomalía útero...

*Patologías en las que la simple presencia no define la necesidad de realizar estudio pero sí cuando se presentan de forma patológica o se asocian a otras alteraciones.

**Sobre todo cuando estas alteraciones son de origen congénito o de causa no explicada.

*Salvo factores añadidos
(consanguinidad)

FIGURA 3. Dependiendo del tipo de RVU nuestra actuación podrá ser más o menos dirigida. De este modo en caso de RVU aislado, la herencia poligénica asume un porcentaje de transmisión de casos del 4-7%; en los casos de RVU aislado con herencia AD la tasa sería del 50% pero no debemos olvidar que tanto la expresividad como la transmisión son variables; siempre hay que tenerlo en cuenta además de la posible resolución espontánea; en estos dos casos sólo procede actualmente el consejo genético. En caso de RVU síndromico ya sí cabe la posibilidad de estudio molecular siempre que exista mutación conocida. Éstos siguen los patrones clásicos de transmisión. En casos de herencia AD lo más frecuente es que se trate de una mutación de herencia AR el riesgo de repetición de la mutación es para los padres del afecto (para la descendencia es muy pequeña porque es rara la unión con portadores del alelo recesivo). En el momento actual el diagnóstico prenatal quedaría reservado para los casos de RVU con herencia mendeliana de expresividad fija, penetrancia completa y mutación conocida o en aquellos casos en que las manifestaciones puedan comprometer la vida del paciente.
AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. E. del Castillo.

Los pacientes afectados de RVU han de ser evaluados de forma global por la posibilidad de presentar patología extrarrenal e indagar en los antecedentes personales y familiares. Hoy día no hay criterios objetivos para la selección de pacientes subsidiarios de estudio.

El estudio genético se debe realizar en caso de RVU síndromico con mutación conocida, expresividad fija, penetrancia completa así como en aquellos casos de afectación grave que comprometa la vida.

Los avances en el campo de la embriología y la regulación de la misma sugieren que la NR congénita no es consecuencia de una mala evolución de los pacientes afectados de RVU sino que se trata de un proceso común por fallo en el desarrollo embrionario.

Es necesaria una estrecha relación entre profesionales de la salud de modo que las novedades en el campo de investigación (como puede ser el análisis proteómico de la orina) sean de aplicación en el terreno práctico una vez avalada su utilidad y con las precauciones oportunas.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS

(*lectura de interés y **lectura fundamental)

- *1. MAK, R.H.; KUO, H.J.: "Primary ureteral reflux: emerging insights from molecular and genetic studies". *Curr. Opin. Pediatr.*, 15: 181, 2003.
2. BURGER, R.H.; SMITH, C.: "Hereditary and familial vesicoureteral reflux". *J. Urol.*, 106: 845, 1971.
- **3. CHAPMAN, C.J.; BAILEY, R.R.; JANUS, E.D. y cols.: "Vesicoureteric reflux: Segregation analysis". *Am. J. Med. Genet.*, 20: 577, 1985.
4. <http://spitfire.emmes.com/study/ped/resources/annl-rept2004.pdf>, NAPRTCS Annual Report, 2004.
5. http://secure.cih.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=PG_31_E&cw_topic=31&cw_rel=AR_5_E. CORR Annual Report. Dialysis and Renal Transplantation, 2001.
6. WINGEN, A.M.; FABIAN-BACH, C.; SCHAEFER, F. y cols.: "Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood". *Lancet*, 349: 1117, 1997.
7. WUHL, E.; MEHLS, O.; SCHAEFER, F.; "ESCAPE Trial Group: Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure". *Kidney Int.*, 66: 768, 2004.
8. KING, L.R.: "Vesicoureteral reflux: A radiographic sign common to multiple diseases". *JAMA*, 220: 854, 1972.
9. KAEFER, M.; CURRAN, M.; TREVES, S.T. y cols.: "Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births". *Pediatrics*, 105: 800, 2000.
10. TOBENKIN, M.I.: "Hereditary vesicoureteral reflux". *South Med. J.*, 57: 139, 1964.
11. DEVRIENDT, K.; GROENEN, P.; VAN ESCH, H. y cols.: "Vesicoureteral reflux: A genetic condition?". *Eur. J. Pediatr.*, 157: 265, 1998.
12. PASCH, A.; HOEFLE, J.; GRIMMINGER, H. y cols.: "Multiple urinary tract malformations with likely recessive inheritance in a large Somalian kindred". *Nephrol. Dial. Transplant.*, 19: 3172, 2004.
13. MIDDLETON, G.W.; HOWARDS, S.S.; GILLENWATER, J.Y.: "Sex-linked familial reflux". *J. Urol.*, 114: 36, 1975.
- *14. BURGER, R.H.: "Familial and hereditary vesicoureteral reflux". *Jama*, 216: 680, 1971.
15. DE VARGAS, A.; EVANS, K.; RANSLEY, P. y cols.: "A family study of vesicoureteric reflux". *J. Med. Genet.*, 15: 85, 1978.
- *16. HEALE, W.F.: "Hereditary vesicoureteric reflux: Phenotypic variation and family screening". *Pediatr. Nephrol.*, 11: 504, 1997.
- *17. JERKINS, G.R.; NOE, H.N.: "Familial vesicoureteral reflux: A prospective study". *J. Urol.*, 128: 774, 1982.
18. NOE, H.N.: "The long-term results of prospective sibling reflux screening". *J. Urol.*, 148: 1739, 1992.
19. BAILEY, R.R.; JANUS, E.; McLOUGHLIN, K. y cols.: "Familial and genetic data in reflux nephropathy". *Contrib. Nephrol.*, 39: 40, 1984.
20. BAILEY, R.R.: "Long-term follow-up of infants with gross vesico-ureteric reflux". *Contrib. Nephrol.*, 39: 146, 1984.
21. CAIONE, P.; VILLA, M.; CAPOZZA, N. y cols.: "Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesicoureteric reflux". *BJU Int.*, 93: 1309, 2004.
22. SMELLIE, J.; EDWARDS, D.; HUNTER, N. y cols.: "Vesico-ureteric reflux and renal scarring". *Kidney Int. Suppl.*, 4: 65, 1975.
23. BATOURINA, E.; CHOI, C.; PARAGAS, N. y cols.: "Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodeling mediated by vitamin A and Ret". *Nat. Genet.*, 32: 109, 2002.
- *24. SCHWARZ, R.D.; STEPHENS, F.D.; CUSSEN, L.J.: "The pathogenesis of renal dysplasia. II. The significance of lateral and medial ectopy of the ureteric orifice". *Invest. Urol.*, 19: 97, 1981.
25. ICHIKAWA, I.; KUWAYAMA, F.; POPE, J.C. 4th. y cols.: "Paradigm shift from classic anatomic theories to contemporary cell biological views of CAKUT". *Kidney Int.*, 61: 889, 2002.
- **26. MACKIE, G.G.; STEPHENS, F.D.: "Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice". *J. Urol.*, 114: 274, 1975.
- **27. MURER, L.: "Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia". *Pediatr. Nephrol.*, 22: 788, 2007.
- **28. MURAWSKI, I.J.; GUPTA, I.R.: "Vesicoureteric reflux and renal malformations: A developmental problem". *Clin. Genet.*, 69: 105, 2006.
- **29. WEBER, S.; MORINIERE, V.; KNUPPEL, T. y cols.: "Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: Results of the ESCAPE study". *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17: 2864, 2006.
30. SENGAR, D.P.; McLEISH, W.A.; RASHID, A. y cols.: "Histocompatibility antigens in urinary tract infection and vesicoureteral reflux: A preliminary communication". *Clin. Nephrol.*, 10: 166, 1978.
31. SENGAR, D.P.; RASHID, A.; WOLFISH, N.M.: "Familial urinary tract anomalies: Association with the major histocompatibility complex in man". *J. Urol.*, 121: 194, 1979.
32. MACKINTOSH, P.; ALMARHOOS, G.; HEATH, D.A.: "HLA linkage with familial vesicoureteral reflux and familial pelviureteric junction obstruction". *Tissue Antigens*, 34: 185, 1989.
33. TORRES, V.E.; MOORE, S.B.; KURTZ, S.B. y cols.: "In search of marker for genetic susceptibility to reflux nephropathy". *Clin. Nephrol.*, 14: 217, 1980.
34. JENKINS, D.; BITNER-GLINDZICZ, M.; MALCOLM, S. y cols.: "De novo uroplakin IIIa heterozygous mutations cause renal adysplasia leading to severe kidney failure". *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16: 2141, 2005.
35. LU, W.; PETERS, R.; FERGUSON, H. y cols.: "Disruption of ROBO2 is associated with vesicoureteral reflux". *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15: 32, 2004.
36. OSHIMA, K.; MIYAZAKI, Y.; BROCK, J.W. III y cols.: "Angiotensin type II receptor expression and ureteral budding". *J. Urol.*, 166: 1848, 2001.
- **37. FEATHER, S.A.; MALCOLM, S.; WOOLF, A.S. y cols.: "Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1". *Am. J. Hum. Genet.*, 66: 1420, 2000.
38. FAVOR, J.; SANDULACHE, R.; NEUHAUSER-KLAUS, A. y cols.: "The mouse Pax2(1Neu) mutation is identical to a human PAX2 mutation in a family with renal-coloboma syndrome and results in developmental defects of the brain, ear, eye, and kidney". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 13870, 1996.
39. DENG, F.M.; DING, M.; LEVKER, R.M. y cols.: "Uro-

- thelial function reconsidered: A role in urinary protein secretion". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98: 154, 2001.
40. KERR, D.E.; LIANG, F.X.; BONDOLI, K.R. y cols.: "The bladder as a bioreactor: Urothelium production and secretion of growth hormone into urine". *Nat. Biotechnol.*, 16: 75, 1998.
 - *41. MAK, R.H.; LITTLE, B.; SKOOG, S. y cols.: "Identification of specific biomarkers in children with primary vesico-ureteric reflux by a proteomics approach". *Am. Soc. Nephrol.*, 11: 1983, 2000.
 - *42. WOOLF, A.S.: "Renal Hypoplasia and Dysplasia: Starting to Put the Puzzle Together". *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17: 2647, 2006.
 - *43. CRAIG, J.C.; IRWIG, L.M.; KNIGHT, J.F. y cols.: "Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy?". *Pediatrics*, 105: 1236, 2000.
 - *44. WHEELER, D.; VIMALACHANDRA, D.: "Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: A meta-analysis of randomised controlled trials". *Arch. Dis. Child.*, 88: 688, 2003.
 - *45. GARIN, E.H.: "Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter, randomized, controlled study". *Pediatrics*, 117: 626, 2006.
 46. MOORTHY, I.: "The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection". *Arch. Dis. Child.*, 90: 733, 2005.
 47. GRMEK, M.; FETTICH, J.: "The importance of follow-up of children with vesicoureteral reflux grade 1". *Acta Paediatr.*, 92: 435, 2003.
 48. ARESES, R. y cols.: "Reflujo vesicoureteral primario severo en el primer año de vida. Revisión de nuestra casuística". *An. Pediatr. Barc.*, 61: 87, 2004.
 49. NOE, H.N.: "The long-term results of prospective sibling reflux screening". *J. Urol.*, 148: 1739, 1992.
 50. GILTAY, J.C.; VAN DE MEERAKKER, J.; VAN AMSTEL, H.K. y cols.: "No pathogenic mutations in the uroplakin III gene of 25 patients with primary vesicoureteral reflux". *J. Urol.*, 171: 931, 2004.
 51. KELLY, H.; ENNIS, S.; YONEDA, A. y cols.: "Uroplakin III is not a major candidate gene for primary vesicoureteral reflux". *Eur. J. Hum. Genet.*, 13: 500, 2005.
 52. OHTOMO, Y.; NAGAOKA, R.; KANEKO, K. y cols.: "Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in primary vesicoureteral reflux". *Pediatr. Nephrol.*, 16: 648, 2001.
 53. RIGOLI, L.; CHIMENZ, R.; DI BELLA, C. y cols.: "Angiotensin converting enzyme and angiotensin type 2 receptor gene genotype distributions in Italian children with congenital uropathies". *Pediatr. Res.*, 56: 988, 2004.
 - *54. YONEDA, A.; OUE, T.; PURI, P.: "Angiotensin-converting enzyme genotype distribution in familial vesicoureteral reflux". *Pediatr. Surg. Int.*, 17: 308, 2001.
 55. PARK, H.W.; KOO, J.W.; KIM, J.S. y cols.: "Association of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism with reflux nephropathy in children". *Nephron.*, 86: 52, 2000.
 56. HOHENFELLNER, K.; HUNLEY, T.E.; YERKES, E. y cols.: "Angiotensin II, type 2 receptor in the development of vesico-ureteric reflux". *BJU Int.*, 83: 318, 1999.
 - *57. YONEDA, A.; CASCIO, S.; GREEN, A. y cols.: "Angiotensin II type receptor gene is not responsible for familial vesicoureteral reflux". *J. Urol.*, 168: 1138, 2002.
 58. JIANG, S.; GITLIN, J.; DENG, F.M. y cols.: "Lack of major involvement of human uroplakin genes in vesicoureteral reflux: Implications for disease heterogeneity". *Kidney Int.*, 66, 2004.
 59. NISHIMURA, H.; YERKES, E.; HOHENFELLNER, K. y cols.: "Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men". *Mol. Cell.*, 3: 1, 1999.
 60. HIRAOKA, M.; TANIGUCHI, T.; NAKAI, H. y cols.: "No evidence for AT2R gene derangement in human urinary tract anomalies". *Kidney. Int.*, 59: 1244, 2001.
 61. NAKANO, T.; NIIMURA, F.; HOHENFELLNER, K. y cols.: "Screening for mutations in BMP4 and FOXC1 genes in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in humans". *Tokai. J. Exp. Clin. Med.*, 28: 121, 2003.
 - **62. SANNA-CHERCHI, S.; REESE, A.; HENSLE, T. y cols.: "Familial vesicoureteral reflux: Testing replication of linkage in seven new multigenerational kindreds". *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005.
 63. SHEFELBINE, S.E.; KHORANA, S.; SCHULTZ, P.N. y cols.: "Mutational analysis of the GDNF/RET-GDNFR alpha signalling complex in a kindred with vesicoureteral reflux". *Hum. Genet.*, 102: 474, 1998.
 64. ZAGRADISNIK, B.; BRACIC, K.; VARDA, N.M. y cols.: "G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism in patients with vesico-ureteric reflux". *Ann. Genet.*, 47: 209, 2004.
 65. CHOI, K.L.; McNOE, L.A.; FRENCH, M.C. y cols.: "Absence of PAX2 gene mutations in patients with primary familial vesicoureteric reflux". *J. Med. Genet.*, 35: 33, 1998.
 66. LIPSON, A.H.; YUILLE, D.; ANGEL, M. y cols.: "Ventriculo-facial (Shprintzen) syndrome: An important syndrome for the dysmorphologist to recognise". *J. Med. Genet.*, 28: 596, 1991.
 67. ANDERSON, N.G.; ABBOTT, G.D.; MOGRIDGE, N. y cols.: "Vesicoureteric reflux in the newborn: Relationship to fetal renal pelvic diameter". *Pediatr. Nephrol.*, 11: 610, 1997.
 68. OGATA, T.; MUROYA, K.; SASAGAWA, I. y cols.: "Genetic evidence for a novel gene(s) involved in urogenital development on 10q26". *Kidney. Int.*, 58: 2281, 2000.
 69. GORINATI, M.; ZAMBONI, G.; PADOIN, N. y cols.: "Terminal deletion of the long arm of chromosome 10: Case report and review of the literature". *Am. J. Med. Genet.*, 33: 502, 1989.
 70. LEE-CHEN, G.J.; LIU, K.P.; LAI, Y.C. y cols.: "Significance of the tissue kallikrein promoter and transforming growth factor-beta1 polymorphisms with renal progression in children with vesicoureteral reflux". *Kidney. Int.*, 65: 1467, 2004.
 71. ANDREU, N.; ESCARCELLER, M.; FEATHER, S. y cols.: "PALML, a novel paralemmin-related gene mapping on human chromosome 1p21". *Gene.*, 278: 33, 2001.
 72. CHOI, K.L.; McNOE, L.A.; FRENCH, M.C. y cols.: "Absence of PAX2 gene mutations in patients with primary familial vesicoureteric reflux". *J. Med. Genet.*, 35: 338, 1998.
 73. JENKINS, D.; BITNER-GLINDZICZ, M.; MALCOLM, S. y cols.: "De novo uroplakin IIIa heterozygous mutations cause renal adysplasia leading to severe kidney failure". *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16: 2141, 2005.
 74. MOERMAN, P.; FRYNS, J.P.; SASTROWIJOTO, S.H. y cols.: "Hereditary renal adysplasia: New observations and hypotheses". *Pediatr. Pathol.*, 14: 405, 1994.