

## 166 MICROVESÍCULAS EXTRACELULARES URINARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

M. PÉREZ-MIR<sup>1</sup>, L. CARRERAS PLANELLA<sup>2</sup>, M. TROYA SABORIDO<sup>3</sup>, F. BORRAS SERRES<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA), <sup>2</sup>IGTP. HOSPITAL GERMANS TRIAS (BADALONA), <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA), <sup>4</sup>IGTP. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA)

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es una enfermedad hereditaria frecuente y con un gran impacto en el paciente y el sistema sanitario. Su pronóstico depende principalmente de la progresión a enfermedad renal crónica, y muchos pacientes acaban precisando técnicas renales sustitutivas (TRS) en algún momento de la vida. La evolución de la enfermedad renal en la PQRAD mejora con un diagnóstico precoz y un correcto control de los factores que afectan a la progresión, como la hipertensión arterial y las complicaciones renales.

A pesar de eso, todavía no disponemos de ningún biomarcador que permita un diagnóstico precoz y una aproximación a la evolución que presentaran estos pacientes.

Las vesículas extracelulares (VEs) son pequeñas partículas derivadas de las células que contienen proteínas, ácidos nucleicos y lípidos propios de la célula de origen.

Se encuentran en prácticamente todos los líquidos biológicos (plasma, orina, ...) y se han descrito como posible fuente de biomarcadores de diversas patologías, incluidas las nefrológicas.

En este trabajo hemos comparado descendientes de PQRAD con función renal normal pero quistes (grupo PQ) y descendientes de PQRAD sanos (grupo S), y hemos descrito un patrón proteómico donde destacan dieciséis proteínas sobreexpresadas en los pacientes con poliquistosis renal. De estas, marcamos guanine nucleotide-binding protein subunit gamma-7 (GNG7) y ADP-ribosylation factor 6 (ARF6) por su relación con la fisiopatología de la poliquistosis renal, a través de la vía del mTOR y de la relación con la actina y el citoesqueleto respectivamente. También hemos detectado cinco proteínas presentes en los controles sanos pero ausentes en el grupo PQ.

Este patrón ha permitido detectar un control sano que presentaba una proteómica similar al grupo PQ. Esta paciente no presentaba quistes en la ecografía renal en el momento de la toma de muestra de orina y tampoco disponíamos de mutación detectada en el estudio genético familiar. El patrón proteómico nos permitió realizar un diagnóstico de sospecha que se confirmó mediante estudios con resonancia magnética, nueve años antes de lo que se hubiese diagnosticado con el cribaje habitual.

Por tanto, parece que el patrón descrito podría ser útil como biomarcador para un diagnóstico precoz de la PQRAD, permitiendo iniciar antes los controles y cambios adecuados en el estilo de vida y, en los casos indicados, un tratamiento precoz.

## 167 FENOTIPO CLÍNICO Y ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CON DELECCIÓN COMPLETA DEL GEN HNF1B

B. REDONDO NAVARRO<sup>1</sup>, S. GÓMEZ CONDE<sup>2</sup>, A. GARCÍA CASTAÑO<sup>3</sup>, L. GONDRA SANGRÓNIZ<sup>4</sup>, M. HERRERO GOÑI<sup>5</sup>, M. AGUIRRE MEÑICA<sup>6</sup>, L. MADARIAGA DOMÍNGUEZ<sup>7</sup>

<sup>1</sup>GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS Y RARAS. IIS BIOCRUCES BIZKAIA (BARAKALDO), <sup>2</sup>GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS Y RARAS. IIS BIOCRUCES BIZKAIA. UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (BARAKALDO), <sup>3</sup>GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS Y RARAS. IIS BIOCRUCES BIZKAIA (BARAKALDO), <sup>4</sup>PEDIATRÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES. UNIVERSIDAD DE PAÍS VASCO (BARAKALDO), <sup>5</sup>PEDIATRÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES (BARAKALDO), <sup>6</sup>PEDIATRÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES. UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (BARAKALDO)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:** Grupo de Estudio Español de Alteración del Gen HNF1B

**Introducción:** las delecciones del gen HNF1B se han asociado de forma variable a anomalías psiquiátricas como esquizofrenia, así como a alteraciones del neurodesarrollo temprano.

**Objetivos:** investigar la prevalencia de alteraciones del desarrollo, neurológicas y psiquiátricas de pacientes portadores de delección del 17q12.

**Materiales y métodos:** estudio multicéntrico descriptivo retrospectivo. Se recogieron datos clínicos, analíticos y estructurales. Se recabaron datos sobre el desarrollo escolar temprano, retraso psicomotor y del lenguaje, y presencia de patología neurológica y psiquiátrica hasta el fin de seguimiento. Se compara la prevalencia de estos trastornos en nuestra cohorte con la de la población general.

**Resultados:** se consiguieron datos de 67 pacientes, 26 (38.8%) adultos y 41 (61.2%) pediátricos, con una mediana de edad de la cohorte de 14.5 años (rango 0-66) en el momento del estudio (edad media 9.9 años en grupo pediátrico y 33.4 años en grupo adulto). Un 64.1% portaban mutaciones de novo. La prevalencia de ERC fue de 45%, de hipomagnesemia un 61.7% y de hiperuricemia 38.1%. El FG medio fue de  $93.2 \pm 32$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Un 39.1% de los pacientes tenían alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Se encontró correlación estadística entre la presencia de ERC y el desarrollo de hiperuricemia ( $p = 0.006$ ). Las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono se correlacionó con la edad adulta ( $p = 0.001$ ) y con la existencia de alteraciones pancreáticas ( $p = 0.022$ ). No hubo correlación entre prevalencia de ERC y edad, hipomagnesemia ni existencia de anomalías ecográficas renales. En la cohorte un 23.1% habían presentado retraso en el desarrollo escolar, con prevalencia de 27.5% de retraso psicomotor y 23.5% de retraso del lenguaje. De 20 adultos con datos, un 38.1% no vivía de forma autónoma y un 30% no había trabajado nunca. Un 16% no había terminado los estudios obligatorios. Sólo 3 pacientes mostraron patología neurológica, 1 paciente con hipotonía global leve, 1 paciente con disnumeria/discalculia y otro paciente con temblor mioclónico de miembros superiores. La prevalencia global de patología psiquiátrica era del 30.2%: 30.4% en adultos y 30% en niños. El trastorno más frecuente fue el del espectro autista y trastornos del comportamiento.

**Conclusiones:** la prevalencia de patología del neurodesarrollo y psiquiátrica es mayor en los pacientes portadores de delección completa del gen HNF1B que en la población general. Presentan alta tasa de retraso en el lenguaje y psicomotor. Un 38.1% de los adultos afectados no vive de forma autónoma. Nuestra cohorte presenta alta tasa de enfermedad renal crónica y anomalías renales por sesgo de selección desde servicios de Nefrología.

## 168 EXPERIENCIA CLÍNICA REAL TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO CON TOLVAPTÁN EN PACIENTES CON POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

J. NARANJO MUÑOZ<sup>1</sup>, F. BORRERO UTIEL<sup>2</sup>, C. ORELLANA CHAVEZ<sup>3</sup>, F. VALLEJO CARRIONRIO<sup>4</sup>, A. MARTÍN GÓMEZ<sup>5</sup>, A. MORALES GARCÍA<sup>6</sup>, P. HIDALGO GUZMÁN<sup>7</sup>, F. RODRIGUEZ LOPEZ<sup>8</sup>, R. ESTEBAN DE LA ROSA<sup>9</sup>, M. ESPINOSA HERNÁNDEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR (CADIZ), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAEN (JAEN), <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTO REAL (PUERTO REAL), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE PONIENTE (EL EJIDO), <sup>5</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO (GRANADA), <sup>6</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MALAGA (MALAGA), <sup>7</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL COSTA DEL SOL (MARBELLA), <sup>8</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>9</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA (CORDOBA)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:** Grupo andaluz de PQRAD y enfermedades renales hereditarias

**Introducción:** Tolvaptán (TVP) es un antagonista del receptor de la vasopresina aprobado para el tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). La experiencia disponible con TVP es limitada en práctica clínica real.

**Materiales y métodos:** Estudio prospectivo de una cohorte inicial de 220 pacientes rápidamente progresadores tratados con TVP durante 12 meses. Se analizó evolución del filtrado glomerular estimado (eGFR), parámetros analíticos y de la presión arterial.

**Resultados:** Un total de 48 pacientes (21.8%) abandonaron el tratamiento durante el primer año, debido principalmente a efectos acuareáticos (11%), deterioro de eGFR (5%) e hipertansinemia (2.3%). El eGFR descendió significativamente al mes de tratamiento sin modificaciones posteriores. El descenso de eGFR al mes fue superior en pacientes con mayor eGFR inicial. La caída del eGFR con respecto al eGFR del primer mes durante el primer año de tratamiento con TVP fue menor que la presentada por los pacientes en los 2 años previos a iniciar el tratamiento con TVP ( $-1.7 \pm 7.6$  vs  $-4.4 \pm 4.8$  ml/min,  $p=0.003$ ). La concentración sérica de sodio y ácido úrico ascendió y la osmolalidad urinaria descendió desde el primer mes, sin cambios posteriores. La presión arterial descendió significativamente sin cambios en la medicación antihipertensiva.

**Conclusiones:** El tratamiento con TVP es tolerado por una proporción importante de pacientes con cambios esperables en sodio, ácido úrico, osmolalidad y TA. La hepatotoxicidad es muy poco frecuente (2.3%) y autolimitada, pero es aconsejable el control de enzimas hepáticas. TVP reduce el eGFR en el primer mes sin mostrar posteriores cambios durante el primer año de tratamiento. Pacientes con mayor eGFR de partida sufrirán mayor caída inicial, con posterior recuperación. Sugerimos emplear el eGFR al mes de tratamiento como valor para analizar el ritmo caída de eGFR tras tratamiento con TVP.

Figura 1.



## 169 PREVALENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES ADULTOS CON Y SIN DIAGNÓSTICO DE CERTEZA EN TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA. FACTORES DE RIESGO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS.

A. CHANDU NANWANI<sup>1</sup>, S. FERNÁNDEZ GRANADOS<sup>2</sup>, D. LÓPEZ MARTEL<sup>3</sup>, A. BARRERA HERRERA<sup>4</sup>, I. CHAMORRO BUCHELI<sup>5</sup>, M. DEL MAR LAGO ALONSO<sup>6</sup>, S. GONZÁLEZ NUÉZ<sup>7</sup>, E. BOSCH BENÍTEZ PARODI<sup>8</sup>, N. ESPARZA MARTÍN<sup>9</sup>, C. GARCÍA CANTÓN<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR MATERNO INFANTIL (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA)

**Introducción:** El estudio de las enfermedades renales hereditarias (ERH) requiere conocer los antecedentes familiares (AF) y la no existencia de un diagnóstico de certeza (Dxcerteza).

**Objetivos:** 1) Establecer la prevalencia de AF y de un Dxcerteza en pacientes con terapia renal sustitutiva (TRS); 2) Evaluar las características clínicas de los pacientes con AF; y 3) Determinar un subgrupo de pacientes subsidiarios de estudio genético de ERH.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional y transversal de 114 pacientes en terapia renal sustitutiva (TRS) (67 (58,8%) en hemodiálisis, 45 (39,9%) en diálisis peritoneal, 2 trasplantados renal) durante el período de Noviembre 2021 a Abril 2022. Los AF se recogieron mediante revisión de historias clínicas y cuestionario específico a cada paciente y/o familiar. Se recogieron datos antropométricos, analíticos y de Dxcerteza clínico o anatomopatológico, así como la edad de inicio de la insuficiencia renal crónica (IRC) y de la TRS, además de, el tiempo de seguimiento en el Servicio. La hiperuricemia se definió como niveles mayores a 7 mg/dl o la toma de tratamiento. Los estudios estadísticos se realizaron con el SPSS 19.0.

**Resultados:** Se estudiaron 114 pacientes, 70 (61,4%) hombres y 44 (38,60%) mujeres, con edad media  $64,3 \pm 13$  años y tiempo en TRS de  $75,7 \pm 103$  meses. Del total, 41 (36%) pacientes tenían AF de nefropatía. Los pacientes con AF presentaban más frecuentemente hiperuricemia (67% vs 23,4%,  $p=0,000$ ) en la primera analítica de valoración por nefrólogo, sin otras diferencias analíticas, ni de hábitos ni de IMC o género respecto a los pacientes sin AF. Se encontraron 39 (34%) de pacientes sin Dxcerteza, los cuales tenían de manera más frecuente AF frente a los pacientes que sí tenían un Dxcerteza (45,2% vs 25,3%,  $p < 0,05$ ), sin diferencias en la edad o el modo de inicio (urgente/programado) en TRS. Finalmente, 17 (15%) pacientes reunían la condición de presentar AF y no tener un Dxcerteza.

**Conclusiones:** Encontramos una prevalencia superior de AF respecto a otras poblaciones estudiadas. La hiperuricemia es más frecuente entre los pacientes en TRS con AF. Consideramos que, el 15% de nuestra población en TRS y sus familiares serían subsidiarios de realizarse un estudio genético por la sospecha de ERH, lo cual sería ligeramente superior a lo publicado previamente.

## 170 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DE LOS GENES PKD1 Y PKD2 DE LA POLIQUISTOSIS RENAL SOBRE EL CRECIMIENTO RENAL Y SOBRE LA SUPERVIVENCIA RENAL

F.J. BORRERO UTIEL<sup>1</sup>, M. ESPINOSA HERNÁNDEZ<sup>2</sup>, JA. BRAVO SOTO<sup>3</sup>, P. HIDALGO GUZMÁN<sup>4</sup>, A. MARTÍN<sup>5</sup>, AI. MORALES<sup>6</sup>, R. ESTEBAN DE LA ROSA<sup>7</sup>

<sup>1</sup>UGC NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO (JAÉN), <sup>2</sup>UGC NEFROLOGÍA. HRU REINA SOFÍA (CÓRDOBA), <sup>3</sup>UGC NEFROLOGÍA. HRU VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>4</sup>UGC NEFROLOGÍA. HRU CARLOS HAYA (MÁLAGA), <sup>5</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE PONIENTE (ALMERÍA), <sup>6</sup>S. NEFROLOGÍA. HOSPITAL SAN CECILIO (GRANADA)

**Introducción:** Los modelos de supervivencia actuales para la poliquistosis renal (PQRAD) se centran en el ritmo de crecimiento renal (Clínica Mayo) o en el tipo de gen PKD1/PKD2 y si es o no truncante la variante genética. Nuestro objetivo fue analizar la influencia del tipo de variante genética sobre la supervivencia renal, ritmo de crecimiento renal y ritmo de deterioro renal.

**Material y métodos:** Recopilamos variantes genéticas en pacientes con PQRAD en las provincias de Almería, Córdoba, Granada, Jaén y Málaga. Incluimos solamente las variantes de significado incierto (VSI), probablemente patogénicas (PPG) o patogénicas (PG). Medimos volumen renal con TC o RM en un subgrupo de pacientes.

**Resultados:** PKD1: 470 pacientes, 50.2% mujeres. Truncantes: 60.4%. Volumen renal en 258 pac. Significado de las Variantes: 45.6% patogénicas, 42.8% probablemente patogénicas, 11.6% VSI. Tipo de variante: missense 33%, non-sense 20.7%, splicing 9.7%, duplicación 10.8%, deleción GEN/EXON 2.9%, inserción/deleción nucleótidos 17.8%. Entrada en diálisis: 227 pac con media de 52±11 años. Edad entrada TRR: non-sense 49±7.9 años, duplicación nucleótidos 47±7 años, frente a splicing 52±12, missense 56±12, deleción gen/exón 57±17, inserción/del 52±8 años (p=0.002). Vrenal: mayor para non-sense 1393±900, duplicación 1299±884; inserción/deleción 1293±1044 que splicing 825±456, missense 892±615, deleción gen/exón 778±428 ml/m. (p<0.01). Ritmo crecimiento renal: non-sense 5.3±1.7%; duplicación nucleótidos 5.3±1.8%; inserción/deleción 4.8±2.2%; frente a splicing 3.9±1.4%; missense 3.7±1.7%, sinónima 2.2±0.4%, (p<0.001). Ritmo deterioro renal: non-sense -4.0±3.0; inserción -3.9±0.7; duplicación -3.9±1.4; deleción gen/exón -3.9±1.4, splicing -3.9±0.7; missense -3.0±3 ml/min/año (no signif). PKD2: 156 pac. 65.4% mujeres. Truncante 94.2%. Vrenal en 88 pacientes. Significación variantes: patogénicas 89.7%, probablemente patogénicas 6.4%, VSI 3.8%. Tipo variante: missense 2.6%, non-sense 5.1%, deleción gen/exón 17.3%, splicing 2.6%, inserción/deleción 60.9%; duplicación 8.3%. Entrada en diálisis: 38 pac. Edad media 65±8 años (p<0.001 con PKD1). Mayor Vrenal en: duplicación nucleótidos 1261±1419; inserción/deleción 1015±921; deleción gen/exón 936±731; menores en non-sense 522±211; splicing 720±457. (no signif). Ritmo crecimiento renal: duplicación 3.4±1.4%, deleción gen 2.9±1.3%, non-sense 2.5±0.9%, inserción/deleción 3.5±1.5% (no signif). Ritmo deterioro renal: non-sense -1.6±1.4; deleción gen -2.9±2.6; inserción -2.5±2.5; missense -2.4±0.9 ml/min/año (no signif). Grupo total: análisis multivariante. Ritmo de deterioro renal: -2.43 + 0.68 x Truncante(NO/SI) + 1.31 x PKD (PKD2/PKD1) ml/min/año (muy baja predicción). Crecimiento renal = 6.4 + 1.49 PKD (PKD2/PKD1) + 1.25 \* Truncante(NO/SI) - 0.81 Sexo(Mujer/Varón). (baja capacidad predictiva). Análisis supervivencia de GFR<10 ó TRR. Variables significativas: PKD1 HR=3.24 (1.74-6.05) y clases Mayo: 1E HR=32.7 (15.1-70.7), 1D HR=6.2 (3-12.6), 1C HR=3.2 (1.7-6.1) con 1A+1B como referencia. NO significativas: truncante o sexo. Análisis supervivencia de GFR<10 ó TRR. Variables predictoras: PKD HR=4.75 (3.33-6.77), Truncante HR= 2.27 (1.73-2.98) y Sexo HR= 1.28 (1-1.63).

**Conclusiones:** El tipo de mutación en PKD y la clasificación Clínica Mayo son factores de riesgo que pueden incluirse en un único modelo predictivo. Los tipos de variantes pueden influir en crecimiento y deterioro renal aunque parecen tener papel secundario. El valor de las variantes truncantes puede verse reducido cuando se emplea el crecimiento renal como marcador de riesgo para la supervivencia renal.

## 171 LA TRANSICIÓN DE PEDIATRÍA A ADULTOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS: RESULTADOS Y ALGORITMO DE DECISIÓN PROPUESTO PROYECTO TEAM.

J.J. BROSETA<sup>1</sup>, G. PINTOS<sup>2</sup>, P. ARANGO<sup>3</sup>, S. CHOCRON<sup>4</sup>, R. BOU<sup>5</sup>, AC. BARREDA<sup>6</sup>, G. ARICETA<sup>7</sup>, C. GÓMEZ<sup>8</sup>, E. CASADO<sup>9</sup>, JV. TORREGROSA<sup>10</sup>

<sup>1</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y TRASPLANTE RENAL. HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (BARCELONA), <sup>2</sup>ENFERMEDADES METABÓLICAS MINORITARIAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRÓN (BARCELONA), <sup>3</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA), <sup>4</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRÓN (BARCELONA), <sup>5</sup>UNIDAD DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA), <sup>6</sup>SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID), <sup>7</sup>UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL. HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (OVIEDO), <sup>8</sup>SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO PARC TAULÍ (SABADELL)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:** Grupo del proyecto TEAM: Transición a la Edad Adulta de pacientes con enfermedades Metabólicas óseas

**Introducción:** Actualmente, no existen modelos de transición definidos para pacientes con enfermedades metabólicas óseas (EMO), desde las más frecuentes como la osteoporosis secundaria o la osteogénesis imperfecta, a las más raras como los raquitismos hipofosfatémicos adquiridos y congénitos como la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH). El objetivo del proyecto TEAM (Transición a la Edad Adulta de pacientes con enfermedades Metabólicas óseas) fue conocer el funcionamiento de las unidades de transición existentes en España para pacientes con EMO, para elaborar recomendaciones prácticas para el manejo del paciente en el periodo de transición a la edad adulta.

**Material y métodos:** Un grupo de expertos en metabolismo óseo de pediatría y de adultos desarrollaron el proyecto, que se completó en las siguientes fases: 1. Revisión de la literatura científica, 2. Identificación de los puntos críticos en el manejo del paciente durante el periodo de transición a la edad adulta, 3. Consulta a médicos pertenecientes a diferentes sociedades científicas relacionadas con el manejo del paciente con patología metabólica respecto a los puntos críticos identificados, según las siguientes secciones: a) Justificación del programa de transición y momento de inicio, b) Modelo y plan de transición, c) Información, d) Documentos y formación, y 4. Elaboración de una serie de recomendaciones y un algoritmo de decisión para el manejo del paciente con EMO. El proyecto fue autorizado por el CEIC del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell.

**Resultados:** Participaron 86 médicos pertenecientes a 53 centros, localizados en 23 provincias españolas, que pertenecían a las siguientes sociedades: AENP, SEN, SEIOMM, SEEP, SERPE, SEEN, SEMI, y AECOM. Respecto a la encuesta, se alcanzó consenso en 45 de 48 preguntas. Sobre la transición y su momento de inicio, no se alcanzó consenso en las afirmaciones "Considera adecuado y considera factible iniciar el programa de transición a los 12 años en pacientes con EMO". En los indicadores sobre el modelo y el plan de transición, no se alcanzó consenso en la pregunta "El modelo de transición que ha seleccionado como preferido, ¿es factible en su medio?". Las principales barreras para el proceso de transición fueron la falta de recursos y coordinación entre los servicios de Pediatría y Adultos. Finalmente, diseñamos un algoritmo para facilitar el proceso de transición.

**Conclusión:** El proyecto TEAM ofrece información sobre la transición Pediatría-Adulto del paciente con EMO en España, y proporciona una serie de recomendaciones para la implementación de una Unidad de transición.

## 172 AJUSTE DE DOSIS DE TOLVAPTÁN EN PQRAD EN FUNCIÓN DE OSMOLALIDAD URINARIA: EFICACIA SIMILAR Y BAJA TASA DE ABANDONOS

F.J. ROCA OPORTO<sup>1</sup>, JL. ROCHA CASTILLA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO (SEVILLA)

**Introducción:** La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. El tolvaptán es el único tratamiento que ha demostrado entelecer la progresión de la enfermedad. La recomendación actual es alcanzar la dosis máxima tolerada controlando efectos secundarios como la hepatotoxicidad. Existen datos que sugieren un marcado descenso de la tolerabilidad a dosis altas del fármaco, provocando una mayor tasa de abandonos (20-30%). Exploramos la posibilidad de un ajuste individualizado de dosis de tolvaptán, en función de la osmolalidad urinaria (Uosm), como indicador indirecto de la eficacia del tratamiento.

**Material y método:** Estudio de cohorte prospectivo unicéntrico de tolvaptán en pacientes con PQRAD y rápida progresión, con ajuste de dosis según Uosm, con incremento de dosis si Uosm > 200 mOsm/Kg. Se analizó filtrado glomerular (FG) estimado por CKD-EPI, Uosm, efectos adversos y abandonos.

**Resultados:** 40 pacientes: 35 pacientes con más de 2 años tratamiento, media de seguimiento 30 ± 6 meses. Edad media 45 ± 7 años, 82% hipertensos y 47% varones.

**Evolución:** Caída promedio anual del FG los 3 años previos sin tratamiento -7,24 ± 1,5 ml/min/año. FG basal 51,05±12,5 ml/min y Uosm basal 391 ± 87 mOsm/Kg. Caída promedio anual del FG los 3 años con tratamiento -3,18 ± 1,3 ml/min/año. Uosm promedio alcanzada durante el tratamiento 171 ± 47 mOsm/Kg.

Dosis máxima alcanzada de tolvaptán 60 mg (90%) y 90 mg (10%).

Los eventos adversos registrados destacan que no hubo ningún caso de hepatotoxicidad (0%). Las alteraciones más frecuentes fueron la hiperuricemia (18%) y la hipernatremia (11%), pero en todos los casos asintomáticas. La poluria se registró en todos nuestros pacientes (100%), con una mediana de diuresis 6000 ml/día (7000-5500), pero la tasa de abandonos por efectos acuareáticos fue de solo 2 pacientes (5%).

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes, el tratamiento con tolvaptán con dosis ajustada a Uosm, parece mostrar una eficacia similar a los estudios de referencia en la caída anual del FG, con una baja tasa de eventos adversos y muy reducida de abandonos.

## 173 ANÁLISIS DE VARIANTES ESTRUCTURALES EN EL GEN PKD1/PKD2 Y EVALUACIÓN DE LA METODOLOGÍA COSTE-EFECTIVA ¿CUÁNTAS POLIQUISTOSIS SE HAN QUE- DADO SIN DIAGNOSTICAR?

JM. GARCÍA-AZANAR<sup>1</sup>, L. BESADA CERECEDO<sup>2</sup>, B. RIVAS BECERRA<sup>3</sup>, R. PECES SERRANO<sup>4</sup>, M. OSSORIO GONZÁLEZ<sup>5</sup>, S. AFONSO RAMOS<sup>6</sup>, M. MELGOSA HIJOSA<sup>7</sup>, MC. VEGA CABRERA<sup>8</sup>, E. LUNA<sup>9</sup>, J. NEVADO BLANCO<sup>10</sup>

<sup>1</sup>DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA. HEALTHINCÓDE (A CORUÑA/ESPAÑA), <sup>2</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA DE ADULTOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID/ESPAÑA), <sup>3</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA INFANTIL. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID/ESPAÑA), <sup>4</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ (BADAJOZ/ESPAÑA), <sup>5</sup>ÁREA DE NEFROLOGÍA MOLECULAR. INGEMM (MADRID/ESPAÑA)

**Introducción:** Según datos recientes, el 75% de los estudios de poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) son atribuidos a variantes patogénicas en PKD1, el 15% a PKD2, <1% a otros genes y ~9% son de causas desconocida. Dentro de la naturaleza de las variantes, la literatura científica establece que entre el 2-3% de las variantes identificadas son grandes deleciones/duplicaciones, llamadas variantes de número de copias (CNVs). Se han reportado muy pocas CNVs y su estudio ha sido clásicamente realizado con técnicas como "multiplex ligation-dependent probe amplification" (MLPA), debido a la dificultad que representa el análisis de variantes en los exones 1-33 de PKD1, por su homología a pseudogenes. En muchos casos el análisis de CNVs no es abordado como primera línea de análisis, por la baja prevalencia de estas variantes en el conjunto de las mutaciones de PKD1 y por la necesidad de aplicar otras técnicas moleculares. En este trabajo realizamos el análisis sistemático de CNVs en pacientes de PQRAD mediante Next Generation Sequencing (NGS), lo que nos permite establecer el rendimiento del análisis de CNVs en PKD1.

**Material y método:** Se llevó a cabo el estudio de una cohorte de 275 casos índice, procedentes de varios centros en donde se incluyó de manera rutinaria el estudio de CNVs, tanto por NGS como por MLPA (como método de confirmación y en algunos casos como principal metodología). En un grupo de 48 pacientes analizados durante un año de experiencia en nuestro centro, se llevó a cabo el análisis de coberturas a partir de los datos de NGS para detectar CNVs que fueron confirmadas mediante MLPA.

**Resultados:** En la cohorte total, identificamos ocho CNVs, seis en PKD1 y dos en PKD2 (siete deleciones y una duplicación). Las CNVs respecto a PKD1 supusieron un 2,65%, mientras que, para PKD2, representaban un 4%. En la cohorte global de pacientes con PQRAD, las CNVs representaron un 2,9%. Cinco de las CNVs correspondían a deleciones/duplicaciones de 1-2 exones (o deleción parcial del gran exón 15), mientras que dos CNVs correspondieron a deleciones de la mitad o todo el gen PKD1.

**Conclusiones:** Aproximadamente un 2,65% de las mutaciones en PKD1 y un 4% en PKD2 son CNVs, esto es un 3% en pacientes con PQRAD. El análisis de CNVs es necesario para evitar casos sin diagnóstico. Consideramos el análisis de CNVs mediante NGS y su posterior confirmación mediante MLPA una opción favorable, coste-efectiva que reduce el tiempo diagnóstico de PQRAD.

## Resúmenes

## Enfermedades renales hereditarias

## 174 VARIANTES HETEROCIGOTAS EN COL4A3, COL4A4 Y SU ASOCIACIÓN CON OTROS SIGNOS CLÍNICOS RENALES; QUISTES, NEFROCALCINOSIS. MÁS ALLÁ DEL SD. DE ALPORT ¿COINCIDENCIA O REALIDAD?

J. NEVADO BLANCO<sup>1</sup>, R. PECES SERRANO<sup>2</sup>, JM. GARCÍA-AZNAR<sup>3</sup>, S. AFONSO RAMOS<sup>4</sup>, M. OSSORO GONZÁLEZ<sup>5</sup>, L. BESADA CERECEDO<sup>6</sup>, B. RIVAS BECERRA<sup>7</sup>, L. ESPINOSA ROMÁN<sup>8</sup>, M. MELGOSA HIJOSA<sup>9</sup>, MC. VEGA CABRERA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>INGEMM. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (HULP) (MADRID), <sup>2</sup>5º NEFROLOGÍA ADULTOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (HULP) (MADRID), <sup>3</sup>DPTO NEFROLOGÍA. HEALTHINCODE (A CORUÑA), <sup>4</sup>5º NEFROLOGÍA INFANTIL. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (HULP) (MADRID)

**Introducción:** las personas con una variante patogénica heterocigota en COL4A3-A4 asociadas al síndrome de Alport (SA) autosómico dominante (ADAS) presentan una expresión clínica muy variable (asintomáticos-fallo renal). El empleo de Next Generation Sequencing (NGS) ha aumentado el número de variantes causantes de enfermedades en COL4A3, COL4A4, COL4A5 y ha llevado a una expansión del espectro fenotípico de SA, aumentando la prevalencia estimada de ADAS de ser "muy rara" a representar el 20% de los casos de SA. Por otro lado, los fenotipos atípicos con SA se reconocen cada vez más. De hecho, muchos individuos con variantes patogénicas de COL4A3/A4/A5 presentan proteinuria en lugar de hematuria y a menudo se diagnostican inicialmente con síndrome nefrótico, esclerosis glomerular focal segmentaria o en asociación con una insuficiencia renal, glomerulonefritis por IgA o quistes renales. En este trabajo realizamos la revisión sistemática de casos en nuestra cohorte con variantes en heterocigosis en COL4A3/A4/A5 en pacientes con un fenotipo no asociado inicialmente con SA.

**Material y método:** se revisó retrospectivamente casos con variantes en los genes COL4A3, COL4A4, COL4A5 y un fenotipo atípico o no asociado a SA, en una cohorte de 498 casos índice, en dos centros (en sus dos últimos años), en donde se usó de manera rutinaria el estudio enfermedad renal mediante un panel de NGS específico de genes.

**Resultados:** identificamos 19 casos (3,82%) con variantes en heterocigosis para COL4A3 (14), COL4A4 (1); compuesto heterocigoto en COL4A3 (3) y COL4A4 (1) que, presentaban un fenotipo clínico atípico en relación a SA: enfermedad quística renal (1); litiasis de repetición (3); Nefrocalcinosis e hipercalemia (4); otras (1), en la que ninguno de ellos presentaba hematuria, al menos en sus formas iniciales al estudio molecular. La clasificación ACMG de las variantes era: VUS (incierta), LP (posiblemente patogénica) o P (patogénica) y la mayor parte habían sido descritas en SA (ADAS o ARAS).

**Conclusiones:** el análisis mediante NGS usando paneles (de manera completa y no dirigida) ha permitido encontrar un número (circa 4%) de casos con variantes VUS, LP y P en COL4A3-A4 con fenotipos no concordantes con el SA. Sobre todo en pacientes con enfermedad quística, de litiasis de repetición o nefrocalcinosis/hipercalcemia, sin encontrar variantes en sus genes asociados. Consideramos, el análisis adicional de estos genes en pacientes con estas patologías ante un estudio no concluyente. Quizás, nos encontremos ante una nueva expansión de las características clínicas de variantes en heterocigosis de los genes de COL4A3/A4.

## 175 SÍNDROME DE ALPORT EN LAS BIOPSIAS RENALES: MÁS ALLÁ DE LA MEMBRANA BASAL Y LA GEFS.

I. GALÁN CARRILLO<sup>1</sup>, V. MARTÍNEZ<sup>2</sup>, S. ROCA MEROÑO<sup>3</sup>, JD. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ<sup>4</sup>, F. RAMOS<sup>5</sup>, J. PIÑERO<sup>6</sup>, L. GALVIS<sup>7</sup>, L. RODRÍGUEZ<sup>8</sup>, B. FERRI<sup>9</sup>, E. GUILLÉN<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (MURCIA), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA), <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA (CARTAGENA), <sup>4</sup>PEDIATRÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA (CARTAGENA), <sup>5</sup>PEDIATRÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA), <sup>6</sup>CENTRO DE BIOQUÍMICA Y GENÉTICA CLÍNICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA), <sup>7</sup>GENÉTICA MÉDICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA), <sup>8</sup>ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:** Grupo de la unidad multidisciplinaria de Enf. Renales Hereditarias de la Región de Murcia

**Introducción:** El Síndrome de Alport (SA; ORPHA 63) es una enfermedad renal hereditaria frecuente, causante del 1-2% de los inicios de TRS. La herramienta diagnóstica tradicional ha sido la biopsia renal, con limitaciones por precisar microscopio electrónico (ME) para los hallazgos típicos. Al microscopio óptico (MO), se ha asociado principalmente a glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). La introducción de la secuenciación masiva (NGS) en los estudios moleculares ha permitido una mejora en el rendimiento diagnóstico. El objetivo de este estudio es analizar las biopsias renales disponibles en pacientes con diagnóstico molecular de SA.

**Material y métodos:** Analizamos pacientes diagnosticados de SA por estudio genético, con biopsia renal realizada previamente. Se recogieron variables demográficas, analíticas, y los resultados de las biopsias renales y los estudios moleculares.

**Resultados:** Analizamos 21 pacientes, 45±20 años, 69,6% mujeres. Tenían biopsia renal realizada con 35±19 años, FGe 107±35 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, CAC 1019±858 mg/gr, sólo 1 paciente sin microhematuria. Pasaron 10±10 años desde la biopsia renal hasta el diagnóstico molecular, que se hizo con FGe 79±43 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, CAC 907±850 mg/gr, no valorable en 4 pacientes por estar ya en terapia renal sustitutiva (TRS). 17 pacientes (81%) tenían antecedentes familiares.

Entre los hallazgos de biopsia renal, únicamente 5 pacientes tenían análisis con ME: 4 con membrana basal adelgazada y otro sin hallazgos. Al análisis al MO, 4 pacientes (19,1%) tenían GEFS con inmunofluorescencia (IF) negativa, 11 (52,4%) tenían proliferación mesangial (con depósitos de IgM en 5 pacientes, IgA en 3 y sin depósitos en 3), 4 tenían glomérulos aparentemente normales, y 2 glomerulonefritis mesangiocapilar (uno depósitos tenues IgM y C1q, otro IF negativa y asociaba datos de vasculitis). El hallazgo de vasculitis no se correlacionó con la situación renal en el momento de finalización del estudio. Los 3 pacientes diagnosticados como nefropatía mesangial IgA estaban en tratamiento con BSRAA, sólo uno había recibido tratamiento con esteroides sin respuesta clínica. Los 3 tenían contexto familiar. En el diagnóstico molecular, 12 pacientes tenían variantes en gen COL4A4, 5 en COL4A3 y 4 en COL4A5. Aunque los pacientes con variantes en COL4A4 tenían en mayor frecuencia histología de proliferación mesangial, las diferencias no eran estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** El diagnóstico molecular del SA en pacientes con sospecha clínica, podría disminuir el número de pruebas invasivas realizadas como es la biopsia renal. Recomendamos revisar casos antiguos de pacientes con enfermedad renal proteinúrica y microhematuria, principalmente los catalogados por biopsia renal de GEFS o proliferativa mesangial (idiopática o IgM, pero también IgA), sobre todo si existe contexto familiar.

## 176 APROXIMACIÓN AL MAPA GENÉTICO DE LA POLQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD) DESDE EL SUR DE ESPAÑA.

F.J. BORRERO UTIEL<sup>1</sup>, M. ESPINOSA HERNÁNDEZ<sup>2</sup>, JA. BRAVO SOTO<sup>3</sup>, A. POYATOS ANDÚJAR<sup>4</sup>, M. BARRCO MARTÍNEZ<sup>5</sup>, AI. MORALES GARCÍA<sup>6</sup>, A. MARTÍNEZ CAÑAMERO<sup>7</sup>, P. HIDALGO GUZMÁN<sup>8</sup>, OA. OTROS AUTORES<sup>9</sup>, R. ESTEBAN DE LA ROSA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UGC NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO (JAÉN), <sup>2</sup>UGC NEFROLOGÍA. HRU REINA SOFÍA (CÓRDOBA), <sup>3</sup>UGC NEFROLOGÍA. HRU VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>4</sup>GENÉTICA. HRU VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>5</sup>GENÉTICA. HRU REINA SOFÍA (CÓRDOBA), <sup>6</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL SAN CECILIO (GRANADA), <sup>7</sup>GENÉTICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO (JAÉN), <sup>8</sup>UGC NEFROLOGÍA. HRU CARLOS HAYA (MÁLAGA), <sup>9</sup>NEFROLOGÍA Y GENÉTICA. HOSPITAL PONIENTE Y TORRECÁRDENAS (ALMERÍA)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:** Otros autores: A. Martín (S. Nefrología. Hospital de Poniente. Almería) y C. Velázquez (Genética. Hospital de Torrecárdenas. Almería).

**Introducción:** Los genes PKD1 y PKD2 son los principales genes implicados en el desarrollo de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). El número de variantes genéticas identificadas crece día a día y es difícil en muchos casos encontrarlas descritas en las bases de datos internacionales. Nuestro objetivo fue caracterizar las variantes genéticas encontradas en varias provincias de Andalucía.

**Material y métodos:** Recopilamos las variantes genéticas presentes en pacientes con PQRAD en las provincias de Almería, Córdoba, Granada, Jaén y Málaga. Incluimos solamente las variantes de significado incierto (VSI), probablemente patogénicas (PPG) o patogénicas (PG).

**Resultados:** PKD1: 228 variantes. 32.7% patogénicas, 40.7% probablemente patogénicas y 26.5% de VSI. Descrietas en bases internacionales: 55.2%. Variantes ubicadas en Exones: 214. Los más frecuentemente afectados: número 15 (53 variantes), 23 (16 variantes), 18 (12 variantes) y 5 (9 variantes). No afectados: 2 y 22. Variantes en Intrones: muy distribuidos, 15 el más afectado. Tipo de variante: missense 39.8%, non-sense 19.4%, duplicación de nucleótidos 10.6%, splicing 7.0%, delección nucleótidos 19.9% (con delección aminoácidos 6.2%), inserción de nucleótidos 0.8%, inserción/delección nucleótidos 0.9%, delección gen completo 0.4%, delección exón 1.4%. Variantes Truncantes: 49.5%. Variantes con frameshift: 25.3%. Frameshift presente en 95% de variantes con duplicación nucleótidos, en 89.7% con delección de nucleótidos y en 69.2% de splicing. Localización: Missense: exón 15 el 21.3%, exón 23 el 11.2%, resto distribuidos. Non-sense: exón 15 el 32.6%; exón 44 el 11.6%. Delección bases: exón 15 el 32.3%. Delección bases con pérdida aminoácidos: exón 14 el 42.9%. PKD2: 37 variantes. 55% patogénicas, 35% probablemente patogénicas y 10% VSI. Descrietas: 42.9%. Tres variantes PKD2 coincidieron en varias provincias. Los exones más afectados: exón 13 (4 tipos), 4 (6 tipos), 11 (3 tipos). No afectados 2, 12, 14. Intrones más afectados: 1, 4, 11 y 13. Tipo de mutación: missense 10.5%, non-sense 26.3%, duplicación nucleótidos 10.5%, delección nucleótidos 21.1%, splicing 7.9%, inserción 2.6%, inserción/delección nucleótidos 2.6%, delección gen completo 2.6%, delección exón 12.5%, inserción nucleótidos con inserción aminoácidos 2.6%. Truncante: 76.9%. Frameshift: 38.5%. Mayor presencia de missense en PKD1 significativo p<0.001.

**Conclusiones:** Hemos identificado y caracterizado un gran número de variantes en genes PKD1 y PKD2 en provincias de Andalucía, de las que casi la mitad no están aún descritas. Existe una gran cantidad de VSI cuyo papel patogénico es desconocido, en las que los estudios de segregación son fundamentales. Por ello, apoyamos la propuesta de crear un Mapa Genético Español de la PQRAD que ayude al diagnóstico y a orientar en el pronóstico de las variantes genéticas identificadas en pacientes con PQRAD.

## 177 ALTERACIONES DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO, NIVELES DE FGF-23 Y COMPLICACIONES RELACIONADAS AL TRATAMIENTO EN UNA SERIE DE PACIENTES CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

LC. LÓPEZ ROMERO<sup>1</sup>, JJ. BROSETA MONZÓ<sup>2</sup>, J. HERNÁNDEZ JARAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE (VALENCIA/ESPAÑA), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNIC (BARCELONA/ESPAÑA)

**Introducción:** La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) es una enfermedad producida por la mutación del gen PHEX que codifica para una endopeptidasa y que provoca la sobreproducción de FGF-23, una hormona contrarreguladora que inhibe la reabsorción de fosfato por los cotransportadores de sodio / fosfato en el túbulo renal. La enfermedad tiene una amplia sintomatología osteomuscular. El tratamiento clásico se ha basado en la suplementación de fósforo y calcitriol, pero con efectos adversos, como nefrocalcinosis o hiperparatiroidismo secundario. Actualmente, un anticuerpo monoclonal humano contra FGF-23, burosumab, ha sido aprobado para su uso en esta enfermedad.

**Material y método:** Estudio observacional longitudinal prospectivo de una cohorte de pacientes con XLH de distintos centros de la Comunidad Valenciana. Para la selección de los pacientes se tomaron en cuenta los criterios descritos en las guías de diagnóstico europeas. Se recogieron datos demográficos, analíticas, prescripción farmacológica y datos de eventos adversos de la medicación.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 20 pacientes, no hubo diferencia en cuanto al género (50%/50%), edad media de 43 +/- 13.2 años, edad media al momento del diagnóstico de 19 años, talla media de 160 +/- 14.3 cm. Los resultados analíticos se encuentran resumidos en la tabla 1. El 90 % de los pacientes tenía hipofosfatemia a pesar del tratamiento (Ileve 33%, moderada 61,1% y severa 5.5%), el 5% (n=1) tenía hipocalcemia, el 10% (n=2) hipovitaminosis D y el 95% (n=19) niveles de FGF-23 elevados. En relación con el tratamiento, todos los pacientes recibían fósforo oral, el 80% (n=16) calcitriol y el 25% (n=5) calcimiméticos.

En cuanto a las complicaciones relacionadas al tratamiento, el 55% (n=11) tenía hiperparatiroidismo secundario y un 20% (n=4) nefrocalcinosis.

**Conclusiones:** La XLH produce una importante alteración del metabolismo fosfocálcico con un elevado porcentaje de complicaciones relacionadas al tratamiento crónico. La necesidad del uso de terapias dirigidas a la base fisiopatológica de la enfermedad es cada vez mayor.

Tabla 1. RTP: Reabsorción tubular de fosfato, TmP/FGF Reabsorción tubular máxima de fosfato ajustado a filtrado glomerular.

Variable	Resultado	Rango de referencia
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	97.85 ± 43.6	40 - 150
Fósforo (meq/l)	2.1 ± 0.4	2.9 - 5
Calcio (mg/dl)	9.4 ± 0.7	8.4 - 10.2
TmP/GFR (mg/dl)	1.40 ± 0.52	2.6 - 3.8
RTP (%)	70.9 ± 15.1	82 - 95
FGF23 intacto (pg/ml)	210 ± 257.4	< 60
Vit D (ng/ml)	28 ± 9.4	> 30
PTH (pg/ml)	74.8 ± 48.8	15 - 68

**178 COMPROMISO RENAL TEMPRANO EN LA ENFERMEDAD DE FABRY CLÁSICA: TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO Y NORMALIZACIÓN DE LYSO-GB3 PLASMÁTICO**

FP. PERRETTA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA Y DIÁLISIS. FRESENIUS MEDICAL CARE (ESCOBAR/ARGENTINA)

**Introducción:** La nefropatía es una de las principales complicaciones de la enfermedad de Fabry. Los cambios glomerulares y vasculares están presentes antes de la aparición de proteinuria y/o disminución de la tasa de filtración glomerular, incluso en pacientes pediátricos. Se presenta un caso de afectación renal incipiente en una niña con enfermedad de Fabry clásica, con normalización del biomarcador Lyso-Gb3 plasmático en respuesta a la terapia de reemplazo enzimático.

**Reporte de caso:** paciente femenina de 9 años con enfermedad de Fabry, mutación c.1244T>C (p.L415P) y dosaje de alfa galactosidasa A en gota de sangre seca en papel filtro de 1.5 umol/h (valor de referencia  $\geq 4.0$ ). Al examen/interrogatorio: aislados broncoespasmos, acroparestias leves con buena respuesta a carbamazepina 200 mg/día y escasos angioqueratomas periumbilicales. Laboratorio: creatinina 0.34 mg/dl (tasa de filtración glomerular estimada por fórmula de Schwartz 183 ml/min), albuminuria 2.7 ug/min (valor de referencia de 0 a 15), proteinuria 30 mg/24 hs (valor de referencia < 150) y Lyso-Gb3 plasmático 69.9 nmol/l (valor de referencia < 1.2). Electrocardiograma normal y ecocardiografía Doppler con reflujo leve fisiológico tricúspideo y pulmonar. Resonancia magnética cerebral normal. Examen oftalmológico en lámpara de hendidura con córnea verticillata en ambos ojos. Biopsia renal: Microscopía óptica, luego de la coloración con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson y metenamina plata de Jones, se observan glomerulos con algún grado de clarificación del citoplasma podocitario que ocupa en promedio el 30% de los podocitos. Túbulo: algunos distales con clarificación y microvacuolización del citoplasma. Intersticio y vasos sin alteraciones.

Microscopía electrónica: en los cortes de un micrón se observaron glomerulos que presentaban microvacuolización podocitaria (Score 2 de la clasificación de Fogo). En túbulo leve clarificación en el citoplasma de proximales y distales. Intersticio y vasos sin alteraciones. Se observaron en el citoplasma de varios podocitos las características imágenes mieloides y en cebra que confirman el diagnóstico de la enfermedad de Fabry. Luego de una evaluación multidisciplinaria de la paciente, se decidió iniciar terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa beta en dosis de 1 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas por perfusión intravenosa. Tres años después, la paciente continúa con proteinuria negativa y función renal normal, destacando una disminución de Lyso-Gb3 plasmático a valores de la normalidad (0.7 nmol/l), en respuesta a la terapia de reemplazo enzimático en dosis altas.

**Conclusión:** La biopsia renal es una herramienta útil en la evaluación del compromiso renal en la enfermedad de Fabry. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento precoz puede conducir a resultados renales óptimos, cambiando la evolución natural de la nefropatía Fabry.

**179 ¿CÓMO SE ENCUENTRAN LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON PQRAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO?**

M. GONZÁLEZ MARTÍNEZ<sup>1</sup>, E. HERNÁNDEZ GARCÍA<sup>1</sup>, M. PRADOS GARRIDO<sup>1</sup>, A. MORALES GARCÍA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO (GRANADA/ESPAÑA)

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de mortalidad y la HTA el principal factor de progresión hacia la enfermedad renal en los pacientes con PQRAD. Consideramos relevante definir la prevalencia de factores de riesgo CV en estos pacientes, al momento del diagnóstico.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo observacional de pacientes incidentes en consulta monográfica de PQRAD en nuestro centro, entre 2019 y 2021. Se han recopilado datos de tipo epidemiológicos, clínicos y analíticos. Se ha realizado una regresión lineal simple, entre la variable edad con las variables colesterol y LDL.

**Resultados:** Los pacientes incidentes en los últimos 3 años son 20. El 50% son hombres, con edad media de 47 (rango 28-62) años. El 70% presentan AF de PQRAD (n=14), el 95% se diagnostica mediante ecografía y el 50% (n=10) presentan descendencia en el momento del diagnóstico. El 85% presentan TA>110/75 mmHg y el 30% (n=6) TA>140/90 mmHg en el momento del diagnóstico. La mediana de tamaño RI por ecografía fue de 13 cm y en RD de 15 cm. La mediana de FG estimado por CKD-EPI es 62 ml/min. La mediana de proteinuria 116 mg/g y albuminuria 30 mg/dl. La mediana de colesterol total fue 178 mg/dl, LDL 112 mg/dl y triglicéridos 100 mg/dl. Conforme aumenta la edad de diagnóstico los niveles de colesterol y LDL son mayores (p=0,706 y p=0,618).

**Conclusiones:** Estamos llegando tarde al diagnóstico de la PQRAD, un porcentaje elevado de pacientes presentan hipertensión, el filtrado glomerular está disminuido y los niveles de LDL alterados. Es imprescindible adelantar el diagnóstico para poder combatir factores de riesgo CV con el objetivo de disminuir la principal causa de mortalidad y enlentecer la progresión de la enfermedad renal.

Figura 1.

Tabla 1. Características de 20 pacientes diagnosticados de manera incidental de PQRAD en un estudio observacional descriptivo, en función del año en el que se les dio el diagnóstico incidental.

	Total (n=20)	2019 (n=4)	2020 (n=7)	2021 (n=9)
Edad del paciente (años)	47:28-62	54:28-66	36:25-65	68:28-92
Sexo del paciente				
Masculino	10 (50)	6 (85.7)	2 (28.6)	2 (40)
Femenino	10 (50)	1 (14.3)	5 (71.4)	4 (80)
Valores de TA				
<130/80 mmHg	6 (30)	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (40)
130/75-139/84 mmHg	11 (55)	4 (57.1)	4 (57.1)	3 (60)
>140/90 mmHg	3 (15)	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0)
Niveles de LDL (mg/dl)	112:84-145	136:105-160	121:74-148	107:65-110
Mediana	112	136	121	107
Rango	84-145	105-160	74-148	65-110
Niveles de TG (mg/dl)	178:127-222	176:127-222	210:137-231	171:157-177
Mediana	178	176	210	171
Rango	127-222	127-222	137-231	157-177
Niveles de HDL (mg/dl)	81:43-89	49:40-59	65:49-70	60:39-69
Mediana	81	49	65	60
Rango	43-89	40-59	49-70	39-69
Datos no disponibles	3 (15)	3 (37.5)	0 (0)	0 (0)
Niveles de FPG (mg/dl)	100:84-183	143:87-208	83:38-87	117:65-200
Mediana	100	143	83	117
Rango	84-183	87-208	38-87	65-200
Creatinina (mg/dl)	1.1:0.7-1.7	1.3:0.6-1.4	1.0:0.7-1.2	1.7:0.8-2.1
Mediana	1.1	1.3	1.0	1.7
Rango	0.7-1.7	0.6-1.4	0.7-1.2	0.8-2.1
Filtrado Glomerular* (ml/min)	42:43-63	62:50-100	81:56-100	41:30-49
Mediana	42	62	81	41
Rango	43-63	50-100	56-100	30-49
Proteína** (mg/dl)	110:47-187	105:125-228	64:43-119	50:40-649
Mediana	110	105	64	50
Rango	47-187	125-228	43-119	40-649
Datos no disponibles	2 (10)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)
Albuminuria** (mg/dl)	30:14-94	44:25-75	16:5-30	34:2-64
Mediana	30	44	16	34
Rango	14-94	25-75	5-30	2-64
Presencia de descendencia				
Si	10 (50)	4 (85.7)	4 (85.7)	2 (40)
No	10 (50)	1 (14.3)	3 (42.9)	7 (80)
Presencia de hipertensión				
Si	14 (70)	3 (37.5)	6 (85.7)	5 (100)
No	6 (30)	6 (85.7)	1 (14.3)	4 (80)
Método diagnóstico				
Mediana	10 (50)	8 (100)	8 (85.7)	5 (100)
Rango	1 (5)	1 (5)	1 (5)	5 (50)
Tamaño glóbulos rojos (mm)	10:11-17	13:10-16	14:11-23	17:10-17
Mediana	10	13	14	17
Rango	11-17	10-16	11-23	10-17
Tamaño plaquetas (mm)	13:11-17	13:10-14	10:11-18	17:10-17
Mediana	13	13	10	17
Rango	11-17	10-14	11-18	10-17
Presencia de fibrinógeno				
Si	2 (10)	1 (14.3)	0 (0)	1 (20)
No	18 (90)	7 (85.7)	7 (100)	4 (80)
Presencia de FPGs				
Si	6 (30)	2 (28.6)	2 (28.6)	6 (100)
No	14 (70)	5 (71.4)	5 (71.4)	4 (80)

\*Filtrado glomerular estimado por fórmula de Cockcroft-Gault (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)  
 \*\*Niveles de colesterol total en sangre expresados por mg/dl.  
 Niveles de colesterol HDL en sangre expresados por mg/dl.  
 Niveles de colesterol LDL en sangre expresados por mg/dl.  
 Filtrado Glomerular por medio de la fórmula de CKD-EPI.  
 Proteína expresada por cociente proteína/creatinina (CPC).  
 Albuminuria expresada por cociente albumina/creatinina (CAC).  
 FPG: Fibrinógeno.  
 FPGs: Fibrinógenos.

**180 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS AL DOLOR EN UNA SERIE DE PACIENTES CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X (XLH)**

LC. LÓPEZ ROMERO<sup>1</sup>, JJ. BROSETA MONZÓ<sup>2</sup>, J. HERNÁNDEZ JARAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE (VALENCIA);<sup>2</sup>NEFROLOGIA I TRASPLANTAMENT RENAL. HOSPITAL CLINIC (BARCELONA)

**Introducción:** La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) es una rara enfermedad ósea metabólica producida por la mutación del gen PHEX que codifica para una endopeptidasa y que provoca la sobreproducción de FGF-23. Se caracteriza por pérdida renal de fosfato, metabolismo mineral óseo alterado y manifestaciones musculoesqueléticas, entre las que destaca el dolor y la gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes afectados.

**Material y método:** Estudio observacional longitudinal prospectivo de una cohorte de pacientes con XLH de distintos centros de la Comunidad Valenciana a los que se le realizó una visita clínica en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Para la selección de los pacientes se tomaron en cuenta los criterios descritos en las guías de diagnóstico europeas. Se recogieron datos clínicos, analíticos e historia de prescripción farmacológica.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 20 pacientes, no hubo diferencias en cuanto al género (50%/50%), edad media de 43 +/- 13.2 años. El 65% (n=13) de los pacientes presentaba dolor crónico y el 70% (n=14) del total lo presentó al menos en una ocasión. No se encontraron diferencias con relación al sexo o edad. Para los pacientes que referían dolor crónico, en una escala subjetiva de intensidad del dolor (puntuado de 1 a 10 de menor a mayor intensidad), la media de las respuestas fue de 6/10 (rango entre 3 y 9 puntos). Del total de pacientes con dolor, 9 (64,2%) requieren de medicación crónica como AINES o derivados mórficos para su control y 3 (21,4%) de fisioterapia. No se encontró relación entre el dolor y los niveles de FGF-23 (p=0.07), fósforo (p=0.1), PTH (p=0.1) ni 1,25 hidroxivitamina D (P=0.5). Se observó una relación inversa entre dolor y el tiempo de tratamiento con aportes de fósforo (media de 115.1 meses vs 327.6 meses, p=0.03).

**Conclusiones:** Estos datos demuestran que, con las opciones de tratamiento actuales, el dolor es un problema importante en adultos con XLH. Un elevado porcentaje de pacientes precisan de medicación crónica para su control. La XLH en la edad adulta ha recibido menos atención clínica. En ensayos clínicos, el tratamiento con anticuerpos monoclonales han demostrado buenos resultados con mejoría del dolor, la fatiga y funciones motoras comparado con el tratamiento estándar clásico.

**181 LAS MUTACIONES EN COL4A3/4 SE ASOCIAN CON MULQUISTOSIS RENAL**

T. BADA-BOSCH<sup>1</sup>, AM. SEVILLANO<sup>1</sup>, MT. SANCHEZ-CALVIN<sup>1</sup>, M. MORENO GARCÍA<sup>1</sup>, JF. QUESADA<sup>2</sup>, C. PALMA<sup>3</sup>, F. DIAZ CRESPO<sup>4</sup>, A. SHABAKA<sup>5</sup>, G. FERNÁNDEZ<sup>6</sup>, M. PRAGA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL 12 DE OCTUBRE (MADRID), <sup>2</sup>GENÉTICA. HOSPITAL 12 DE OCTUBRE (MADRID), <sup>3</sup>ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN (MADRID), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. FUNDACIÓN HOSPITAL ALCORCÓN (MADRID)

**Introducción:** Algunos trabajos han descrito un aumento de quistes renales entre pacientes con enfermedad por mutaciones en los genes de las cadenas alfa-3 y alfa-4 del colágeno tipo IV (COL4A3/4). Sin embargo, no está descrito si su prevalencia es superior a la de otras enfermedades renales ni su significado patogénico. En este trabajo evaluamos la prevalencia de multiquistosis renal (> 5 quistes) en pacientes con COL4A3/4 y si su presencia tiene relevancia en el pronóstico de la enfermedad.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 30 pacientes con mutaciones en COL4A3/4, determinándose la presencia de quistes y su evolución. Además, se comparó este grupo con una cohorte 52 pacientes con glomerulonefritis IgA (GNIgA) diagnosticada mediante biopsia renal.

**Resultados:** En el grupo con mutaciones en COL4A3/4, la edad al inicio fue 50±11.7 años, 53.3% eran varones y 36.7% hipertensos. La creatinina y proteinuria fue de 1.12±0.42 mg/dl y 0.41±0.53 g/24h al inicio. Al final del seguimiento (media 10.49±10.9 años) la creatinina fue de 1.46±1.34 mg/dl y la proteinuria 0.5±0.45g/24h. Un 76.7% presentaba algún quiste renal y un 56.7% multiquistosis; siendo la prevalencia superior a la descrita en la literatura en pacientes en terapia renal sustitutiva (7-22%). Un 80% tenía riñones de tamaño normal, 16.7% disminuido y 3.3% aumentado. Los quistes eran bilaterales y de pequeño tamaño (mínimo 0.5cm, máximo 6.7cm). La prevalencia de quistes aumentaba con la edad (16.66% en <49 años, 61.11% en 50-69 años, 75% en >70 años) y con el estadio de enfermedad renal crónica (G1 11.1%, G2 50%, G3 75%, G4 100%, G5 100%). Comparando los pacientes sin quistes frente a los que tenían multiquistosis, estos presentaban peor creatinina (Cr 1.97 vs 0.88 mg/dl, p 0.003) y filtrado glomerular (FG) (47.2 vs 85.2 ml/min/m<sup>2</sup>, p 0.01), mayor caída de FG anual (3.08 vs 0.77 ml/min/m<sup>2</sup>/año, p 0.001) y mayor proteinuria (0.64 vs 0.33 g/24h, p 0.045). Comparando con el grupo control, había más pacientes con multiquistosis en el grupo de COL4A4/3 que en el GNIgA (56.7 vs 32.7%, p 0.034); a pesar de que el grupo GNIgA tenía peor función renal (Cr 1.46 vs 2.24 mg/dl, p 0.000; FG 65.04 vs 41.91 ml/min/m<sup>2</sup>, p 0.001). No hubo diferencias en edad (61.1 vs 62.2 años, p 0.809) ni tiempo de seguimiento (125.9 vs 176.1 meses, p 0.131).

**Conclusiones:** Los pacientes con mutaciones en COL4A3/4 presentan mayor incidencia de multiquistosis y su presencia se asocia con peor evolución renal.

## Resúmenes

## Enfermedades renales hereditarias

## 182 ENFERMEDAD DE FABRY, FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON EL FILTRADO GLOMERULAR

MT. VALDA DE MIGUEL<sup>1</sup>, V. MARTÍNEZ JIMÉNEZ<sup>1</sup>, AN. HERNÁNDEZ GONZÁLEZ<sup>1</sup>, PP. ORTUÑO LÓPEZ<sup>1</sup>, JL. ALBERO DOLÓN<sup>1</sup>, E. FERNANDES DE FIGUEIREDO<sup>2</sup>, F. MORALES CARAVACA<sup>1</sup>, F. HADAD ARRASCUE<sup>1</sup>, I. JIMÉNEZ LÓPEZ<sup>1</sup>, JB. CABEZUELO ROMERO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA/ESPAÑA), <sup>2</sup>HEMATOLOGÍA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE (ALICANTE/ESPAÑA)

**Introducción:** La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad hereditaria de depósito causada por variantes patogénicas de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A (AGAL-A), cuya disfunción provoca acumulación lisosomal de globotriaosilceramida (Gb3). Se considera una de las enfermedades de depósito lisosomal más frecuentes, no obstante la dificultad del diagnóstico provoca un retraso en el mismo de 13,7 años en varones y de 16,3 años en mujeres. Las alteraciones que suceden en la EF suelen aumentar con la edad y nuestro objetivo ha sido describir los principales factores pronósticos que determinen la evolución renal de acuerdo a filtrado glomerular (FG).

**Material y métodos:** Hemos realizado un estudio descriptivo observacional siendo la población diana los pacientes afectos o portadores de la EF del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA) hasta el 23 de Diciembre de 2021.

**Resultados:** Población compuesta por 32 pacientes: 9 hombres (28,1%) y 23 mujeres (71,9%) de entre 8 y 86 años siendo la media de edad de 51,38 años (DE= 20,23). Presentan clínica de EF 15 (62,5%) y 9 son portadores asintomáticos (37,5%). Nuestro estudio observó que el filtrado glomerular fue:

- Menor en hombres que en mujeres sin diferencias significativas: 86,27  $\pm$  36,37 vs 95,65  $\pm$  24,79 (p= 0,458).
- Presenta una relación estadísticamente significativa con la edad de forma inversa (r=-0,773; p=0,01) y con la albuminuria de forma directa (r=0,972, p=0,01).
- Menor de forma estadísticamente significativa (p= 0,0001) en aquellos con hipertensión arterial.
- Menor en diabéticos tipo II pero sin significación estadística (p= 0,53).
- Menor de forma significativa (p=0,006) en pacientes con anemia.
- Significativamente menor en pacientes con HVI (p=0,011), portadores de marcapasos (p=0,004) o alteraciones en el ECG (p= 0,004).
- Menor en pacientes con Córnea Verticilata y diarrea, pero sin significación estadística (p=0,348 y p=0,56, respectivamente).
- La proteinuria, la clase NYHA y la fracción de eyeción no encontramos relaciones significativas con el FG.

**Conclusiones:** Los principales factores pronósticos que se relacionan con un mayor deterioro de la función renal son: edad, HVI, HTA, albuminuria, anemia, alteraciones en ECG y necesidad de implante de marcapasos. La DM tipo II, la proteinuria, la clase NYHA y la fracción de eyeción no muestra una relación estadísticamente significativa con el FG. Estos hallazgos están en concordancia con lo descrito en la literatura.

## 183 SÍNDROME DE ALPORT: REALIDAD DE NUESTRO ENTORNO SANITARIO

MM. DEL ÁGUILA GARCÍA<sup>1</sup>, AM. POYATOS ANDÚJAR<sup>1</sup>, AI. MORALES GARCÍA<sup>2</sup>, M. MARTÍNEZ ATIENZA<sup>3</sup>, S. GARCÍA LINARES<sup>3</sup>, RJ. ESTEBAN DE LA ROSA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS (GENÉTICA). HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA/ESPAÑA), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO (GRANADA/ESPAÑA), <sup>3</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS (GENÉTICA). HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO (GRANADA/ESPAÑA), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA/ESPAÑA)

**Introducción:** Las enfermedades renales hereditarias (ERH) constituyen un amplio grupo de trastornos de causa genética. Por su frecuencia destaca la Poliquistosis Renal Autosómica dominante (PQRAD), ocupando el síndrome de Alport (SA) el segundo lugar, considerándose una enfermedad rara. Está infradiagnosticado en parte debido a su heterogeneidad clínica y expresividad variable. Puede transmitirse ligado a X (80%), autosómica recesiva (15%) o dominante (5%).

El avance de la genética a nivel asistencial está permitiendo alcanzar diagnósticos renales precisos y precoces, así como la incorporación del asesoramiento genético familiar, lo cual redundará en un mejor manejo de la enfermedad en estadios iniciales y la posibilidad de ofrecer opciones reproductivas que eviten su transmisión a la descendencia.

**Material y método:** Estudio observacional descriptivo de 386 individuos con diagnóstico de ERC y sospecha de causa genética, a quienes se realizó, en el periodo 2019-2021, estudio genético mediante panel de 44 genes relacionados con ERH (SOPHIA Genetics). Analizamos aquellos probandos con alguna variante patogénica o probablemente patogénica.

La secuenciación de las librerías se hizo en un MiSeq (Illumina Inc), el análisis bioinformático de los datos y anotación de variantes mediante el software SOPHIA DDM 5.8.0.3 y la revisión de variantes mediante consulta de las principales bases de datos (ClinVar, Exac, HGMD, NCBI, PKD Foundation, LOVD).

**Resultados:** De los 386 pacientes estudiados, se obtuvieron 132 resultados informativos, correspondiendo un 20% a SA, de los cuales:

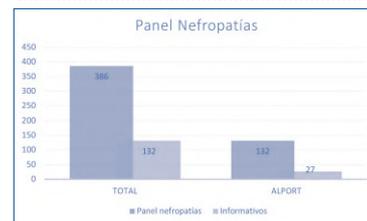
- El 35% desarrollaron hipoacusia, mientras que sólo un 7% presentaron pérdida de visión.
- Un tercio precisaron tratamiento renal sustitutivo, donde un 70% presentaban variantes en COL4A3 o COL4A4.
- La correlación entre el diagnóstico clínico y el genético fue sólo del 11%, siendo los motivos de estudio principalmente de ERC no filiada, glomerulosclerosis segmentaria y focal e incluso de PQRAD.
- El 65% de las variantes se presentaron en heterocigosis y herencia dominante, siendo COL4A3 el gen implicado más frecuentemente.

**Conclusiones:** Observamos que en el SA existe gran discordancia entre el diagnóstico clínico y el genético, haciendo del estudio genético una herramienta básica para su correcto diagnóstico.

Esta falta de correlación se debe principalmente a su heterogeneidad clínica ya que el espectro clínico es amplio, aún en individuos que comparten la misma variante dentro de una misma familia, no encontrando correlación genotipo-fenotipo.

En nuestro entorno sanitario, a diferencia de la evidencia científica publicada hasta el momento, la herencia autosómica dominante es la mayoritaria. Encontramos pocos casos de transmisión recesiva, lo que podría asociarse a la expresividad variable que presenta el síndrome más que a este tipo de herencia.

Figura 1.



## 184 ¿ES SEGURO EL TRATAMIENTO CON TOLVAPTÁN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO?: A PROPÓSITO DE UN CASO DE POLIQUISTOSIS MASIVA

A. LUNA AGUILERA<sup>1</sup>, G. MONTILLA COSANO<sup>1</sup>, C. ANDRADES GOMEZ<sup>1</sup>, FJ. ROCA OPORTO<sup>1</sup>, JL. ROCHA CASTILLA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO: HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO (ESPAÑA)

**Introducción:** La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, producida por mutación en el gen PKD1 (75-80%) o PKD2. Los quistes pueden aparecer en otros órganos, como en el hígado (hasta en el 70%); sin embargo, en la mayoría no requiere tratamiento, siendo rara la progresión a afectación masiva y suponiendo el trasplante hepático por este motivo <1%. Tolvaptán es un inhibidor de los receptores V2 de Vasopresina en los túbulos renales que ha demostrado enlentecimiento de la progresión de la enfermedad y del tamaño renal; siendo un evento adverso limitante la elevación de las transaminasas, existiendo escasa experiencia en trasplantados hepáticos. Tiene frecuentes interacciones, sobre todo con fármacos que actúan sobre el CYP3A4, no habiéndose estudiado la interacción con micofenolato.

**Caso clínico:** Mujer de 55 años sin antecedentes familiares de poliquistosis. Diagnosticada de poliquistosis masiva hepática, renal, pancreática, esplénica y ovárica a los 29 años. Ante compromiso de espacio, precisó trasplante hepático en 2012 con función renal normal, desde entonces bajo inmunosupresión con micofenolato.

Se realizó estudio genético demostrando mutación truncante en PKD1 (NM\_001009944.2): c.9240\_9241delATp.(Ala3082fs), que ha sido descrita previamente en familias afectas de PQRAD. En 2019, ante caída del filtrado glomerular estimado (FGe) en los últimos 4 años a razón de 4ml/min/1.73m<sup>2</sup> al año (junto con riñones de 15-16cm), con FGe de 33ml/min/1,73m<sup>2</sup> se propone inicio de Tolvaptán que acepta. Tras 34 meses no se ha objetivado elevación de transaminasas, datos de insuficiencia hepática, así como niveles de micofenolato mantenidos en rango, con FGe y tamaño renal estable.

**Conclusión:**

- Se trata de un caso excepcional y con buena respuesta con Tolvaptán, sin evidenciarse efectos adversos, habiéndose descrito sólo 2 casos en la literatura de su uso en pacientes trasplantados hepáticos.
- Los niveles de micofenolato se mantuvieron estables con Tolvaptán, no estando definida previamente la experiencia con el uso concomitante de ambos fármacos.
- Se trata de un caso de afectación infrecuente dada la afectación hepática masiva con necesidad de trasplante hepático con función renal normal.

## 185 ABORDAJE DE LA RECLASIFICACIÓN DE VARIANTES EN PQRAD

C. GARCÍA RABANEDA<sup>1</sup>, ML. BELLIDO DÍAZ<sup>2</sup>, AI. MORALES GARCÍA<sup>3</sup>, MM. DEL ÁGUILA<sup>4</sup>, AM. POYATOS ANDÚJAR<sup>5</sup>, M. MARTÍNEZ ATIENZA<sup>6</sup>, RJ. ESTEBAN DE LA ROSA<sup>7</sup>

<sup>1</sup>UGC LABORATORIO. HOSPITAL VALLE DE LOS PEDROCHES (POZOBLANCO), <sup>2</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA), <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL SAN CECILIO (GRANADA), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:** Grupo de Estudio de la Enfermedad Poliquística Autosómica Dominante (GEEPAD).

**Introducción:** La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) presenta una amplia variabilidad en la edad de aparición de enfermedad renal en etapa terminal y la intensidad de las manifestaciones, incluso entre individuos de una misma familia. Debido a esto, cobra importancia un correcto análisis y casificación genético de las variantes y la historia clínica familiar de las familias recogidas en los árboles genealógicos. Presentamos el caso de una familia con herencia digénica, c.1445delT (p.Phe482Serfs\*32) en PKD2 y c.12460C>T (Arg4154Cys) en PKD1 clasificadas como patogénicas y probablemente patogénicas respectivamente.

**Material y método:** Revisamos las historias clínicas y árboles genealógicos de las familias identificadas en nuestro registro que consta de un total de 1187 pacientes, de los cuales 1096 procedentes de un total de 295 familias no relacionada. Realizamos el análisis las variantes revisando las bases de datos genómicas PKD Mutation Database, HGMD, Clinvar y Ensembl, y consultamos los predictores in silico Mutation tasting y Polyphen-2.

**Resultados:** -Revisión de historias clínicas: Los pacientes con la variante c.1445delT (p.Phe482Serfs\*32) en PKD2 presentan criterios de ecográficos de PQRAD y varios miembros en terapia renal sustitutiva (TRS) (Imagen 1). Las familias con la variante c.12460C>T (Arg4154Cys) en PKD1, aunque presentan criterios ecográficos, no tienen familiares en TRS. (Imagen 2)

-Revisión bases de datos: La variante c.12460C>T (Arg4154Cys) en PKD1 ha sido reclasificada de variante probablemente patogénica a variante de significado incierto en Clinvar, mientras que en PKDMutation Database y HGMD se mantiene como probablemente patogénica. La variante c.1445delT (p.Phe482Serfs\*32) en PKD2 está descrita como variante patogénica en las bases de datos y los predictores in silico la mantienen como variante probablemente patogénica.

**Conclusiones:** El conocimiento sobre las enfermedades de origen genético va evolucionado conforme avanzan los estudios genéticos realizados en los pacientes lo que puede provocar la reclasificación de las variantes y a ayudar a dar explicación a aspectos clínicos que presentan las familias estudiadas. Esto puede tener repercusión en las familias que desean acceder a RHA. Por ello, el abordaje multidisciplinar de las enfermedades genéticas entre nefrólogos y genetistas es muy importante para la adecuada caracterización de las familias y seguir avanzando en el conocimiento de la PQRAD.

**186 SÍNDROME NEFRÓTICO TRAS NEFRECTOMÍA POR DONACIÓN.**C. SANTOS ALONSO<sup>1</sup>, S. AFONSO RAMOS<sup>2</sup>, M. OSSORIO GONZÁLEZ<sup>1</sup>, M. MALDONADO MARTÍN<sup>1</sup>, MA. BAJO RUBIO<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ (MADRID/ESPAÑA), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO INSULAR (MADRID/ESPAÑA)

Varón de 45 años, marroquí, sin antecedentes personales, estudiado como donante renal de vivo para su hermano de 42 años en otro centro. El receptor asocia una amiloidosis renal secundaria a fiebre mediterránea familiar (FMF). El test genético inicial no muestra variantes patogénicas. El estudio del donante es normal (función renal normal sin proteinuria, riñones sin alteraciones estructurales), procediéndose a la donación en el año 2011. El donante reingresa el décimo día postrasplante con deterioro de función renal (creatinina 2,2 mg/dl), dolor torácico, disnea y lesiones cutáneas. Con el paso de los días, la función renal continúa deteriorándose hasta 4,8 mg/dl con proteinuria de 25 gramos y elevación de cromogranina A (85 mg/L). Se realiza biopsia renal, destacando expansión mesangial con depósitos eosinofílicos y tinción rojo Congo positiva, siendo diagnosticado de amiloidosis. Se realiza en donante y receptor un nuevo estudio genético que revela en ambos una variante patogénica en homocigosis del gen MEFV:c.2082G>A (p.Met694Ile). Se trata con colchicina y Anakinra, con mejoría progresiva, presentando tras 5 y 10 años creatinina 1,4 mg/dl y 1,6 mg/dl y proteinuria 1,1 g/g y 2 g/g, respectivamente.

**Discusión:** La FMF debuta en el 90% de los casos antes de los 20 años, por lo que este es un ejemplo de debut atípico de la enfermedad. Asocia un fenotipo 2 (amiloidosis reactiva asintomática). Probablemente, el estrés de la cirugía supuso una liberación de cromogranina A, que junto con la pérdida de masa nefronal, desencadenaron el cuadro. El fenotipo 2 constituye el 5,2% de las FMF según una serie de 420 casos en la que ninguno de los 22 descritos presenta mutaciones en M694I, siendo la mayoritaria M694V. A pesar de que donante y receptor presentan la misma variante, el fenotipo es diferente, por lo que otros factores podrían influir en las manifestaciones (genes reguladores, factores ambientales...). El estudio genético inicial no muestra variantes patogénicas, que sí se describen en un segundo estudio realizado 11 años después. Este es un caso dramático que demuestra la importancia de ser prudentes a la hora de aceptar donantes emparentados aparentemente sanos, sobre todo cuando en el caso índice no se identifica la variante responsable de la enfermedad.

**187 ASPECTOS MÁS RELEVANTES PARA EL PACIENTE CON PQRAD: LA INFORMACIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD**R. GARCÍA AGUDO<sup>1</sup>, E. CANLLAVI FIEL<sup>1</sup>, MI. URBANO RAMÍREZ<sup>1</sup>, MD. ESCRIBANO RAMÍREZ<sup>1</sup>, R. ARELLANO DÍAZ<sup>1</sup>, M. VERA MARTÍN<sup>1</sup>, A. TEJERA MUÑOZ<sup>2</sup>, A. ARIAS ARIAS<sup>2</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL LA MANCHA-CENTRO (ALCÁZAR DE SAN JUAN), <sup>2</sup>UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN. HOSPITAL LA MANCHA-CENTRO (ALCÁZAR DE SAN JUAN)

**Introducción:** La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente. El objetivo de este estudio fue determinar la importancia que dan los pacientes con PQRAD al impacto que les produce la enfermedad y su manejo multidisciplinar.

**Método:** Estudio observacional de corte transversal, realizado mediante encuesta a pacientes con PQRAD en seguimiento en consulta. El cuestionario incluía la valoración de 0-5 (de menor a mayor importancia) del impacto a nivel físico y psicológico, retraso de la entrada en diálisis, acceso a una atención sanitaria integral, información por asociaciones de pacientes y equipo sanitario, divulgación social e investigación. Se recogieron datos de filiación, antecedentes familiares, transmisión a los hijos, tipo de PQRAD, estadio de enfermedad renal crónica (ERC) y tratamiento con tolvaptán.

**Resultados:** Los datos descriptivos se muestran en la tabla 1. En el estudio se incluyeron 126 pacientes (45,2% hombres, 53,5 ± 20,2 años). El 38,9% tenía una PQRAD tipo 1, antecedentes familiares en el 74,6% e hijos en el 56,3%. El 23% había recibido tratamiento con tolvaptán. El retraso de la entrada en diálisis, atención integral, información por equipo sanitario, divulgación social e investigación fueron los aspectos más destacados (5), seguidos por la información de asociaciones de pacientes (4), impacto psicológico (2,5) e impacto físico (2). La información recibida por equipo sanitario y asociaciones de pacientes se relacionaron de manera significativa con la toma de tolvaptán (p = 0,016 y 0,000, respectivamente) y la existencia de hijos se asoció con la importancia de una atención sanitaria integral (p = 0,043).

**Conclusiones:** Los pacientes con PQRAD dan mucha importancia a la información sobre su enfermedad, la investigación, divulgación y retraso de su entrada en diálisis. Los que toman tolvaptán demandan información en mayor medida y aquellos con hijos se inclinan por la necesidad de una atención sanitaria integral.

[Ver tabla 1](#)**188 SÍNDROME DE ALPORT CON PRESENTACION ATIPICA: DESCRIPCION DE UNA NUEVA MUTACION DEL GEN COL4A5 LIGADO AL CROMOSOMA X**G. DELGADO LAPEIRA<sup>1</sup>, G. GONZALEZ ZHINDON<sup>1</sup>, A. MARTIN ARRIBAS<sup>1</sup>, S. TAMAYO ARROYO<sup>1</sup>, L. CORREA MARCANO<sup>1</sup>, C. FONSECA DE JESUS SILVA<sup>1</sup>, A. FALCONI SARMIENTO<sup>1</sup>, A. LIZARAZO SUAREZ<sup>1</sup>, MB. GARCIA BERROCAL<sup>2</sup>, P. FRAILE GOMEZ<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA (SALAMANCA), <sup>2</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA (SALAMANCA)

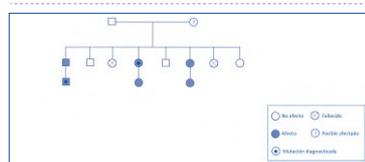
**Introducción:** El síndrome de Alport tiene una incidencia estimada en torno a 1 de cada 5000 nacidos vivos, aunque muy probablemente esté infradiagnosticada. Actualmente, gracias a la realización de estudios genéticos es posible diagnosticar casos con una presentación o evolución clínica atípica o con ausencia de la patología ocular o auditiva habitual de las formas clásicas.

**Material y método:** Analizamos a 6 individuos de una misma familia afectados por ERC con afectación variable, en diálisis o trasplantados renales, con microhematuria desde edad temprana y sin etiología clara. Dos de ellos fueron diagnosticados por biopsia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y otro de glomerulonefritis por cambios mínimos, siendo tratados con inmunosupresores y esteroides a altas dosis sin respuesta alguna. El resto de los familiares no ha presentado enfermedad renal y salvo un individuo con sordera moderada a edad media-avanzada, el resto no ha padecido patología ocular o auditiva.

**Resultados:** Se realiza estudio genético completo de nefropatías familiares mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS) a nuestra paciente y a otro familiar. Se identificó una duplicación en heterocigosis del gen COL4A5 en los exones 7-36 (NP\_000486.1:p.Gly129\_Lys1082dup), siendo posteriormente confirmada por MLPA. Hasta la fecha no ha sido descrita ni en la literatura ni en las bases de datos consultadas y se asocia a Síndrome de Alport ligado al cromosoma X.

**Conclusiones:** Desde nuestra experiencia, consideramos recomendable realizar un estudio genético a todos aquellos pacientes con ERC sin diagnóstico claro o con inadecuada respuesta al tratamiento y con presencia de antecedentes familiares, evitando en algunos casos la potencial administración de tratamiento inmunosupresor innecesario y los efectos secundarios asociados.

El desarrollo en los últimos años de técnicas avanzadas de diagnóstico genético y la disponibilidad de las mismas en la mayoría de los centros hospitalarios de nuestro país las convierten en una herramienta fundamental de nuestra especialidad.

**Figura 1.****189 PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO I AUTOSÓMICO RECESIVO: CAUSA GRAVE E INFRECUENTE DE HIPERKALEMIA**AC. AGUILAR RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, P. ARANGO SANCHO<sup>1</sup>, R. JIMÉNEZ GARCÍA<sup>1</sup>, Y. CALZADA BAÑOS<sup>1</sup>, M. JIMÉNEZ MORENO<sup>1</sup>, E. CODINA SAMPERA<sup>1</sup>, A. MADRID ARIS<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA/ESPAÑA)

**Introducción:** El Pseudohipoaldosteronismo tipo 1 es una síndrome hereditario poco frecuente, caracterizado por resistencia a los mineralocorticoides. Se manifiestan con pérdida de sodio, hipovolemia, hiperkalemia, acidosis metabólica y con niveles marcadamente elevados de aldosterona y renina en plasma. Existen dos fenotipos asociados al tipo de herencia: autosómica recesiva o dominante. La primera afecta a los genes de las subunidades del canal epitelial de sodio (ENaC), siendo el defecto sistémico, grave y permanente; la segunda forma, y la más frecuente, es por mutación en heterocigosis del gen NR3C2 que codifica el receptor mineralocorticoide con afección limitada al riñón y que suele asociarse con una pérdida leve de sal, mejorando frecuentemente con la edad.

**Material y método:** Varón de 7 días de vida con horas de evolución de hipoactividad, dos vómitos y disnea. Padres de origen pakistani, consanguinidad positiva (primos hermanos), refieren muerte de primera hija de causa no explicada a los 8 días de vida. Al ingreso presenta taquicardia supraventricular en contexto de hiperkalemia severa asociada a hiponatremia. Recibe medidas antihipercalémicas, hidratación y corticoides endovenosos por sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita. El estudio hormonal posterior muestra niveles de 17-OH-progesterona, dihidroepiandrosterona-sulfato, androstendiona normales, junto con cortisol elevado. Estos resultados descartan la sospecha de hiperplasia suprarrenal, sugiriendo posible hipoaldosteronismo, resistencia a mineralocorticoides o acidosis tubular renal. Tras confirmarse aldosterona y renina elevadas se orienta como Pseudohipoaldosteronismo, complementándose diagnóstico con test de electrolitos en sudor es cual es positivo. El estudio genético detecta variante en SCNN1A de significancia incierta en homocigosis, que asociado a la clínica y estudios de extensión se considera prueba confirmatoria. El manejo ha sido complicado, pero se ha logrado enviar a domicilio.

**Resultados y conclusiones:** En el caso de nuestro paciente, los antecedentes, la evolución y los estudios complementarios nos guían a un pseudohipoaldosteronismo de herencia autosómica recesiva con afectación sistémica, lo que condiciona la presentación temprana y la gravedad de la misma. Es probable que la primera hija también haya sido afectada de este síndrome y la causa de la muerte haya sido un cuadro similar al que presentó nuestro paciente. El diagnóstico de certeza mediante la confirmación genética en los casos de deshidratación y pérdida salina de presentación neonatal y posible origen tubular se hace capital ya que el manejo y pronóstico cambia radicalmente según la patología asociada.

## Resúmenes

## Enfermedades renales hereditarias

## 190 NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL CRÓNICA FAMILIAR. UTILIDAD DEL PANEL RENAL M. URRUTIA JOU<sup>1</sup>, J. PAUL MARTÍNEZ<sup>2</sup>, F. GRATEROL TORRES<sup>1</sup>, M. MOLINA GÓMEZ<sup>1</sup>, I. BLANCO GUILLERMO<sup>2</sup>, J. BOVER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA/ESPAÑA),<sup>2</sup>GENÉTICA. HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA/ESPAÑA)

**Introducción:** Actualmente el estudio etiológico de la enfermedad renal crónica(ERC) incluye el cribaje de enfermedades hereditarias a través del panel renal. Este permite identificar variantes patogénicas susceptibles de tratamiento, pudiendo ser variantes no patogénicas de difícil significado clínico. Presentamos caso clínico derivado del estudio de ERC en paciente trasplantada sin diagnóstico pre-implantacional.

**Caso clínico:** Mujer de 54 años, con lupus eritematoso cutáneo (LES)(ANA+(1/320), complemento normal), hipertensión arterial(HTA)controlada, con deterioro progresivo de la función renal(FR) y proteinuria. Presenta biopsia renal(BR) compatible con glomeruloesclerosis focal y segmentaria(FIAT 30%) e inmunofluorescencia(IF)negativa, compatible con nefritis tubulointersticial crónica(NTIC) inespecífica. Recibe trasplante renal de donante vivo(TRDV) en 2011 de hermana HLA idéntica(creatinina nadir 0,9mg/dL). Posteriormente, presenta deterioro de la FR, realizándose varias BR entre 2011-2018, compatibles con NTIC(FIAT 30%/infiltrado linfocitario) sin signos de rechazo y con IFnegativa. Presenta pérdida del injerto renal en 2018, iniciando hemodiálisis(HD).

Recibe en 2019 segundo trasplante renal de donante cadáver(TRDC),(creatinina nadir 0,9mg/dL). En 2020, presenta deterioro de la FR(creatinina 2,2mg/dL) con proteinuria nefrótica, hematuria dismórfica, HTA, y PCR de CMV con 1900copias y ANA+(1/230). Se indica BR que muestra hiperplasia mesangial global y difusa, NTA y abundantes cilindros hemáticos intratubulares con IF+ mesangial y pseudoinfiltrado parietal(IgG(++), C3(+++) y C1q(+++)). Se remitió tejido renal a Microbiología para determinación de CMV siendo negativo. Orientado como glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos inducida por CMV, se realizó tratamiento con esteroideos/valganciclovir, presentando recuperación posterior de la FR y sedimento no activo.

Posteriormente, revisando los antecedentes y buscando la causa de la pérdida del primer injerto renal, se identifica una importante agregación familiar de la ERC: padre y tía paterna ya fallecidos con ERC y HD. Primera hermana con ERC(BR-NTIC, trasplantada actualmente), tercer hermano con ERC estadio 3, cuarta hermana(donante) afecta de ERC en situación de prediálisis sin BR. Dados los antecedentes renales familiares se remite a la paciente para estudio genético y panel renal(análisis molecular next generation sequencing-NGS).

Se identifica variante de significado incierto en la posición c.172G>A del gen UMOD. Las alteraciones en dicho gen se han asociado a enfermedad renal tubulointersticial, con herencia autosómica dominante. Dada la fuerte agregación familiar y el hallazgo de la mutación, se deriva al resto de hermanos para búsqueda de la mutación, encontrándose la misma en tres de los cuatro hermanos. **Conclusión:** El uso de técnicas de NGS-exoma en el estudio de la ERC, es de gran importancia y debe considerarse, ante pacientes con ERC no filiadas y patrón de agregación familiar.

Figura 1.



## 191 LA ENFERMEDAD RENAL EN EL SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE (SKS). MÁS ALLÁ DE LA AFECTACIÓN TUBULAR

P. ARANGO SANCHO<sup>1</sup>, Y. CALZADA BAÑOS<sup>1</sup>, M. JIMÉNEZ MORENO<sup>1</sup>, AC. AGUILAR RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, E. CODINA SAMPERA<sup>1</sup>, R. JIMÉNEZ GARCÍA<sup>1</sup>, M. PONS ESPINAL<sup>1</sup>, A. MADRID ARIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA/ESPAÑA)

**Introducción:** Las enfermedades mitocondriales se caracterizan por presentar un amplio rango de manifestaciones clínicas, afectando principalmente a aquellos órganos más dependientes del metabolismo aeróbico. El síndrome de Kearns-Sayre (SKS) es una entidad multisistémica (prevalencia 1/125.000 recién nacidos) caracterizada por la triada de ptosis ocular bilateral con oftalmoplejia externa progresiva, retinitis pigmentaria y alteraciones de conducción cardíacas. La afectación renal en esta enfermedad es rara y se presenta habitualmente en forma de alteración tubular, siendo más frecuente su aparición como síndrome de Fanconi de gravedad variable, aunque se han descrito raramente otras formas de manifestación.

**Material y métodos:** Paciente varón de 14 años, fruto de gestación múltiple (primer trillizo, dos hermanas sanas) con antecedentes de prematuridad (35,5 semanas) y bajo peso al nacimiento (1500 gr). Padres no consanguíneos. Padre y abuelo paterno con antecedentes de infarto agudo de miocardio precoz (46 años). Inicia historia de insuficiencia pancreática y baja talla desde los 6 años (tratada con hormona de crecimiento), junto a dificultad para la deambulación y retinopatía de inicio a los 12 años, siendo en este momento diagnosticado de SKS. Referido a esta edad a nuestra consulta para despistaje de patología renal asociada a la enfermedad, presentando únicamente riñones displásicos e hiperecogénicos junto a función renal adecuada (Creatinina 0,9 mg/dl y GFR Schwartz (0,413): 92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y tensiones arteriales elevadas, para lo que se inicia tratamiento con enalapril. 2 años más tarde, presenta disfunción renal rápidamente progresiva (GFR Schwartz (0,413): 35-40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) junto a proteinuria mixta que alcanza rango nefrótico (índice urinario Pr/Cr 7,5 mg/mg). En este momento, se decide iniciar tratamiento con prednisona y ciclosporina con respuesta parcial (índice Pr/Cr de 7,5 a 2 mg/mg) junto a persistencia de rápida progresión hacia la enfermedad renal crónica terminal. En la biopsia renal realizada se objetiva un patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria con importante componente de cronicidad. Sólo 8 meses tras el debut de la afectación renal se realiza trasplante renal de donante cadáver con buena adaptación sin complicaciones y con un filtrado glomerular normal en la actualidad.

**Resultados y conclusiones:** Las enfermedades mitocondriales pueden manifestarse con presentaciones renales diversas. A pesar de ser la afectación tubular la más frecuente, otras manifestaciones como la glomeruloesclerosis focal y segmentaria pueden ensombrecer el pronóstico renal de los pacientes y conviene tenerlas en cuenta en el diagnóstico diferencial.

## 192 SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO (SHU-SP) ASOCIADO A STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE. EL PAPEL DEL COMPLEMENTO EN UNA PRESENTACIÓN INFRECUENTE DE LA ENFERMEDAD

AC. AGUILAR RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, P. ARANGO SANCHO<sup>1</sup>, E. CODINA SAMPERA<sup>1</sup>, Y. CALZADA BAÑOS<sup>1</sup>, M. JIMÉNEZ MORENO<sup>1</sup>, R. JIMÉNEZ GARCÍA<sup>1</sup>, M. PONS ESPINAL<sup>1</sup>, A. MADRID ARIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA/ESPAÑA)

**Introducción:** El síndrome urémico hemolítico (SHU) es un cuadro clínico agudo caracterizado por daño endotelial secundario a diversas causas que conduce a una microangiopatía trombótica (MAT) y disminución progresiva de la función renal. Hay varias causas subyacentes, incluida una muy rara pero grave causada por la infección invasiva por Streptococcus pneumoniae que se asocia con un peor curso clínico y una mayor mortalidad. Esta presentación es de media en pacientes más jóvenes en comparación con el SHU típico. Nuestro objetivo es plantear un caso de SHU-Sp con una evolución y resolución atípica, asociada a alteraciones en proteínas reguladoras del complemento.

**Material y método:** Presentamos el caso de un niño de 5 años, sin antecedentes patológicos de interés, que a los 20 meses de edad presenta un cuadro de otitis media aguda tratada con amoxicilina-clavulánico sin mejoría y curso clínico infausto desembocando en un empeoramiento del estado general y un cuadro de inestabilidad hemodinámica. En urgencias se realiza radiografía de tórax que evidencia neumonía complicada que requirió drenaje pleural, junto a analítica sanguínea que muestra un cuadro de anemia, trombocitopenia, test de coombs + y PCR positiva para S. Pneumoniae (SN), siendo estos resultados compatibles con diagnóstico de SHU-Sp. Desde ese momento se inicia tratamiento con ceftriaxona, terapia transfusional, suplementación de bicarbonato y terapia antihipertensiva. Durante la hospitalización desarrolló insuficiencia renal aguda anúrica que requirió 12 sesiones de terapia de reemplazo renal, comenzando con diuresis espontánea al día 15 de su evolución, con posterior recuperación de la función renal hasta situarse en un filtrado glomerular estimado por creatinina a los 2 años del episodio de 87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, así como normalización completa de la proteinuria, que llegó a situarse en rango nefrótico. La biopsia renal realizada en el momento del cuadro sin evidenciar signos compatibles con MAT ni signos de cronicidad. El estudio genético posterior detectó una alteración de la sialización del factor H (FH) en el contexto de la infección por SN y responsable del cuadro clínico del paciente.

**Resultados y conclusiones:** SHU-Sp tiene un comportamiento inicial más severo con una mayor duración de oliguria y trombocitopenia o manifestaciones extrarenales, requiriendo terapia renal sustitutiva alrededor del 70-80%. La sialización de riesgo de SHU en la región CFH-CFHR3-CFHR1 podrían contribuir a la predisposición a la enfermedad a SHU-Sp. La desialización transitoria del FH por la neuraminidasa neumocócica podría tener un papel en la patogénesis de la enfermedad.

## 193 CISTINOSIS NEFROPÁTICA JUVENIL: LA AMPLIA VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE UNA ENFERMEDAD A LA QUE SOLEMOS LLEGAR TARDE

P. ARANGO SANCHO<sup>1</sup>, E. CODINA SAMPERA<sup>1</sup>, AC. AGUILAR RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, M. JIMÉNEZ MORENO<sup>1</sup>, R. JIMÉNEZ GARCÍA<sup>1</sup>, Y. CALZADA BAÑOS<sup>1</sup>, M. PONS ESPINAL<sup>1</sup>, A. MADRID ARIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA/ESPAÑA)

**Introducción:** La Cistinosis Nefropática (CN) Infantil es una enfermedad lisosomal rara caracterizada por el acumulo de cistina intra-lisosomal con lesión multiorgánica, predominando la renal (Sd.Fanconi) y ocular. La forma juvenil comporta el 5% de los pacientes con CN y su forma de presentación es más tardía y larvada.

**Material y método:** Paciente mujer de 10 años con hallazgo de cristales de cistina corneal en contexto de estudio de fotofobia, por lo que nos es remitida a nuestro hospital para estudio. Antecedente familiar abuelo con insuficiencia renal en la edad adulta secundaria a nefritis tubulointersticial farmacológica. Previamente estudiada en endocrinología desde los 6 años por retraso pondero-estatural en su hospital de origen. Al inicio del seguimiento enfermedad renal crónica avanzada (FGe 21,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), acidosis metabólica y ferropenia leve sin anemia ni otras alteraciones séricas. En orina destaca hipostenuria (osmolalidad 115 mOsm/Kg) junto a proteinuria de predominio tubular (B2-microglobulina 58,5 ug/ml) y ecografía con riñones hiperecogénicos, mala diferenciación cortico-medular y presencia de nefrocalcinosis. Presentó niveles de cistina intraleucocitaria de 12,08 nmol ½ cist/mg proteína junto a estudio genético que confirmó la presencia de 2 variantes heterocigotas en el gen de la cistinosisina (CTNS). Inició tratamiento con cisteamina oral y corneal cada 6 horas junto a bicarbonato, con buen control inicial de la enfermedad, aunque con deterioro funcional renal rápido posterior y necesidad de inicio de hemodiálisis al año junto a falta de aceptación de la enfermedad y muy baja adherencia con imposibilidad para el control de los niveles de cistina intraleucocitaria. Actualmente el paciente se encuentra bajo seguimiento psicológico/psiquiátrico y a la espera de recepción de trasplante renal. Con el fin de intentar mejorar el control metabólico se ha planteado inicio de cisteamina de liberación prolongada.

**Conclusiones:** La progresión lenta y manifestaciones larvadas de la CN juvenil dificulta su diagnóstico, siendo recomendable por ello realizar despistaje de esta en pacientes con tubulopatía proximal de origen desconocido. En nuestra paciente, la manifestación inicial de fallo de medio junto a depósitos corneales e insuficiencia renal con mínima afectación tubular proximal retrasó en exceso su diagnóstico condicionando además una mayor dificultad para la aceptación de la enfermedad y la adherencia terapéutica. El conocimiento de esta forma de presentación y su búsqueda activa puede mejorar el manejo y pronóstico de estos pacientes.