

121 ACTUALIZACIÓN PROYECTO GENSEN: RESULTADOS DEL ESTUDIO GENÉTICO EN UNA COHORTE ESPAÑOLA DE 175 PACIENTES CON ERC DE INICIO ANTES DE LOS 45 AÑOS. REDUCCIÓN DE LA CAUSA IDIOPÁTICA

M. BLASCO¹, B. QUIROGA², A. ORTIZ³, R. TORRES⁴, JM. GARCÍA-AZNAR⁵, L. BESADA⁶, P. DE SEQUERA⁴
¹NEFROLOGÍA Y TRASPLANTE RENAL. HOSPITAL CLÍNIC, UNIVERSITAT DE BARCELONA (BARCELONA / ESPAÑA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA (MADRID / ESPAÑA), ³NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MADRID / ESPAÑA), ⁴NEFROLOGÍA. FUNDACIÓN PUIGVERT (BARCELONA / ESPAÑA), ⁵NEFROLOGÍA. HEALTH IN CODE (A CORUÑA / ESPAÑA), ⁶NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR (MADRID / ESPAÑA)

El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:

Grupo de Trabajo de enfermedades hereditarias Renales

Introducción: En nuestro medio, la segunda causa de ERC en pacientes que reciben TRS es la "etiología desconocida". La filiación exacta de la causa puede representar un gran avance en su manejo personalizado (tratamientos dirigidos, participación en ensayos clínicos y riesgo de recurrencia en trasplante).

Materiales y métodos: Estudio genético mediante secuenciación masiva de alto rendimiento (High-Throughput Sequencing, HTS), a través de una librería de captura enriquecida de las regiones diana en 529 genes con evidencia relacionada con el desarrollo de nefropatías hereditarias. Este estudio permitió el análisis de variantes puntuales y pequeñas inserciones/deleciones, junto con el análisis de coberturas para la detección de variantes en número de copia (CNVs). Los hallazgos que requerían confirmaciones fueron comprobados por secuenciación sanger, MLPA, Arrays o PCR digital.

Resultados: 290 pacientes han sido reclutados en el proyecto GENSEN (ERC no filiada estudio V de inicio antes de los 45 años). Presentamos los resultados de 175 pacientes completados a fecha de mayo de 2023. Un 23% (40/175) tenían una causa genética que explicaba la enfermedad con variantes patogénicas (P), o probablemente patogénicas (LP), un 33% (58/175) tenían un resultado no concluyente con variantes genéticas de significado incierto (VUS), mientras que un 44% (77/175) permanecían sin causa genética identificada. Entre los positivos al estudio genético, la causa más frecuente de nefropatía de base genética por grupos fue la enfermedad glomerular en un 58% (23/40), seguidos de la nefropatía tubulointersticial en un 37% (15/40) y por último síndromes polimorfomatosos con afectación renal en un 5% (2/40). Las enfermedades más frecuentemente identificadas fueron: síndrome de Alport (COL4A3/4/5) en un 35%, nefropatía tubulointersticial AD (UMOD, MUC1) en un 13%, nefronoptisis (NPH1) en un 13%, GEF5 (INF2, PAX2, FN1, PDXL) en un 13%, Síndrome nefrótico (NPHS1/2) en un 8% y deficiencia de CoQ10 (COQ2, COQ8B) en un 5% y otras patologías (amiloidosis hereditaria, síndrome de Liddle, Enfermedad de Dent). En cuanto al patrón de herencia el 57% de los pacientes presentaban hallazgos genéticos compatibles con un patrón dominante, un 38% con patrón recesivo y un 5% con patrón ligado al X recesivo.

Conclusiones: Los resultados de este estudio revelaron que aproximadamente ¼ de los pacientes con ERC no filiada de inicio antes de los 45 años presentaban una nefropatía de carácter hereditario, por lo que tanto estos pacientes como sus familiares se beneficiarían de un asesoramiento genético y manejo más preciso. Más de 1/4 de los mismos presentaban hallazgos genéticos potencialmente relevantes que requerirían evidencias adicionales. Las patologías no filiadas más frecuentes fueron las glomerulares (síndrome de Alport, podocitopatías) y enfermedades tubulointersticiales (NTAD y nefronoptisis).

122 MEJORÍA CLÍNICA SIGNIFICATIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL TRAS 6 AÑOS DE TRATAMIENTO CON SIBNAYAL®

A. BERTHOLET-THOMAS¹, J. BERNARDOR², VM. NAVAS SERRANO³, R. RENDE-FOURNIER⁴, J. BACCHETTA⁵

¹CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES RÉNALES RARES - NÉPHROGONES. HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT, HOSPICES CIVILS DE LYON (LYON/FRANCIA); ²SERVICE DE NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE. CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE (NIZA/FRANCIA); ³DEPARTAMENTO MÉDICO. SPA FARMA IBÉRICA (MADRID/ESPAÑA); ⁴DEPARTAMENTO MÉDICO. ADVICENNE (PARIS/FRANCIA); ⁵SERVICE DE NÉPHROLOGIE RHUMATOLOGIE ET DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUES. HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT, BRON (BRON/FRANCIA)

Introducción: La acidosis tubular renal distal (ATRD) es una enfermedad rara, caracterizada por acidosis metabólica hiperclorémica, retraso del crecimiento, alteraciones óseas, nefrolitiasis y enfermedad renal crónica. Ningún tratamiento alcalinizante ha demostrado eficacia en el control de la acidosis y de sus consecuencias clínicas a largo plazo. El objetivo de este ensayo es evaluar el efecto del tratamiento durante 6 años con Sibnaya[®] (nuevo fármaco alcalinizante de liberación prolongada, microcomprimidos de citrato y bicarbonato potásicos) en pacientes con ATRD sobre el control metabólico, crecimiento, densidad mineral (DMO) y función renal.

Materiales y métodos: 30 pacientes (6 adultos) con ATRD primaria previamente tratados con agentes alcalinizantes fueron incluidos en el ensayo B21CS, y posteriormente tratados 6 años con Sibnaya[®] en un ensayo de extensión B22CS para evaluar el efecto sobre talla, peso, IMC, Z-score de densidad mineral ósea de columna y metabolismo fosforocálcico (4 años). Se evaluaron el filtrado glomerular (FG), nefrolitiasis, bicarbonatemia, seguridad y cumplimiento terapéutico. Se realizaron test pareados (t de Student) comparando datos basales con los de finalización del ensayo. La Z-score de DMO de columna se analizó con el test de covarianza ANCOVA. Los datos se presentan como media ± error standard.

Resultados: Tras 6 años con Sibnaya[®], se confirma un adecuado control de la acidosis (bicarbonatemia basal-final: 22.0±0.6 y 22.8±0.56 mmol/L). Las fosfatasa alcalinas óseas basales y a los 48 meses no experimentaron cambios significativos en la Z-score por edades. Hubo un descenso de la Z-score ajustado por edad de la fosfatemia (-0.5±0.7 a -1.3±1.0, a los 4 años, p=0.03). La desviación standard de talla y peso experimentaron un incremento estadísticamente significativo (-0.6±1.0 a -0.3±0.9 p=0.04 y de 0.2±1.5 a 0.7±1.4 p=0.03, respectivamente), sin diferencias significativas en IMC. La Z-score de DMO de columna, experimentó un incremento progresivo estadísticamente significativo desde el inicio hasta los 6 años (diferencia [IC del 95%] = 0.404 [0.170; 0.639]). Al final del estudio, la Z-score de DMO de columna mejoró en pacientes pre y postpuberales (media 0.76±0.54 y 0.56±0.22 respectivamente), y se estabilizó en pacientes puberales (media -0.01±0.39). No hubo diferencia entre el FG basal y final. La nefrolitiasis aumentó ligeramente con la edad, sin intervenciones quirúrgicas para extraer litiasis. La seguridad y el cumplimiento terapéutico fueron adecuados.

Conclusiones: Por primera vez un fármaco alcalinizante demuestra un efecto protector sobre las complicaciones de la ATRD, observándose una mejora significativa sobre el crecimiento y la DMO de columna, con una función renal estable, tras 6 años de tratamiento.

123 EL CRECIMIENTO DEL VOLUMEN RENAL EN POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE NO GUARDA RELACIÓN CON LOS ÍNDICES DE CRECIMIENTO DEL MODELO DE LA CLÍNICA MAYO

FJ. BORREGO UTIEL¹, E. MERINO GARCÍA¹, R. ESTEBAN DE LA ROSA², P. HIDALGO GUZMÁN³, M. SALGUEIRA LAZO⁴, J. NARANJO MUÑOZ⁵, F. VALLEJO CARRIÓN⁶, A. MARTÍN GÓMEZ⁷, M. ESPINOSA⁸

¹UGC DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN (JAÉN); ²UGC DE NEFROLOGÍA. HRU VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA); ³UGC DE NEFROLOGÍA. HRU CARLOS HAYA (MÁLAGA); ⁴S. DE NEFROLOGÍA. HU VIRGEN DE LA MACARENA (SEVILLA); ⁵UGC DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL PUERTA DEL MAR (CÁDIZ); ⁶UGC DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL PUERTO DE STA MARÍA (CÁDIZ); ⁷S. DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE PONIENTE (ALMERÍA); ⁸UGC DE NEFROLOGÍA. HUR REINA SOFÍA (CÓRDOBA)

Introducción: Nuestro objetivo fue comparar crecimiento del volumen renal entre 2 mediciones con los índices de MCM y comprobar si cambian de clase de riesgo.

Materiales y métodos: Se revisaron pacientes con 2 TAC/RM en seguimiento. Se estimó volumen renal total (TKV) y se ajustó con altura (TKV/aj). Estimamos crecimiento renal con MCM (CrecMayo) en momentos 1y2 y siguiendo modelo exponencial entre momentos 1-2 (CrecExpo).

Resultados: Incluimos 213 pacientes, 46±13 años. Sexo: 50.7% varones. Edad en varones inferior a mujeres en primera medición (43±14 vs 48±12 años, p=0,018). Mutación: PKD1 64.8%, PKD2 15%, no disponible 20,2%. PKD1: truncante 69.9%, no truncante 30.1%. PKD2: 92% truncante (p=0.044). TKV/aj fue superior en varones (p<0.05). Tiempo entre 2 mediciones fue similar entre sexos. CrecMayo fue superior en varones en momentos 1y2 al compararlo con mujeres (p<0,05), sin lograr observar diferencias en CrecExpo. CrecMayo en momentos 1y2 fue mayor en PKD1 que PKD2 (p<0.05), siendo TKV y TKV/aj de medición 1 mayor para PKD1. CrecMayo no fue diferente entre mediciones 1y2, ni se diferenciaron del valor de CrecExpo. CrecMayo fue 0.04-11.75%/año en primera medición y 0.69-10.72%/año en segunda medición. CrecExpo osciló entre -25.4% y 44.0%/año. No correlación con edad, TKV ó TKV/aj de primera medición. CrecMayo en primera medición correlacionó con CrecMayo en segunda medición (r=0.94, p<0.001) pero no con CrecExpo. CrecMayo en segunda medición correlacionó débilmente con CrecExpo (r=0.26, p<0.001). En 61 pacs observamos reducción de volumen entre mediciones: descendió -8.2±7.4%/año y reducción de CrecMayo de 4.4±2.1 a 3.9±2.0%/año (reducción de -0.5±0.3%). En 152 pacs observamos incremento volumen renal entre 2 mediciones, con incremento 8.1±7.3%/año e incremento en CrecMayo de 4.2±1.7 a 4.5±1.6%/año (incremento de 0.2±0.6%/año). Al comparar clase Mayo entre mediciones 1 y 2, 53 pacs (24.6%) cambiaron de clase: 19.6% de clase 1B subieron de clase; 17.2% subieron de clase 1C a una superior; 8.6% subió de clase 1D a una superior y 24.1% bajaron a 1C; 20% de clase 1D bajó a 1C. Los pacientes que subieron de clase tuvieron crecimiento de 15.3±9.1%/año, los que no cambiaron de clase crecieron 3.1±8.9%/año y los que bajaron de clase, redujeron TKV en -4.9±9.9%/año.

Conclusiones: El índice de crecimiento renal estimado con método de la Clínica Mayo no guarda relación con el crecimiento del volumen renal total (TKV) entre dos mediciones. Hasta un 25% de pacientes pueden cambiar de clase de Mayo cuando se realiza una segunda medición de TKV. Pacientes con mutación PKD1 muestran ritmo de crecimiento con índice de Clínica Mayo mayores que PKD2. Es preciso realizar mediciones seriadas, separadas por varios años, para comprobar que el paciente sigue en la misma clase de riesgo.

124 UTILIDAD DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL TRASPLANTE RENAL

A. QUILIS PELLICER¹, C. CASTRO ALONSO¹, L. PORCAR SAURA¹, E. GAVELA MARTINEZ¹, J. KÁNTER BERGA¹, EM. CALATAYUD ARISTOY¹, A. RODRIGUEZ MUÑOZ², A. HERNANDO ESPINILLA², A. VALE-RO ANTON³, MA. SANCHO CALABUIG¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DR PESET (VALENCIA); ²ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL DR PESET (VALENCIA)

Introducción y objetivos: La enfermedad renal hereditaria (ERH) se postula como una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC). El objetivo del siguiente estudio es analizar la prevalencia de ERH en nuestra población trasplantada renal y en lista de espera, las características fenotípicas, los hallazgos genéticos y la reclasificación diagnóstica realizada tras el estudio genético (EG).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó los EG realizados entre 2018 y 2023 en trasplantes renales o en lista de espera en nuestro centro. Los pacientes fueron considerados para evaluación genética si cumplían algún criterio de inclusión: ERC de etiología desconocida, antecedentes familiares de ERC, biopsia renal no concluyente, sospecha de SHUa, ERC con signos sindrómicos extra-renales, malformaciones renales o nefrocalcinosis. Se analizaron datos demográficos, carga familiar, fenotipo de ERC, sedimento urinario, HTA, DM, perfil de EG solicitado y resultados.

Resultados: Se solicitó EG en 76 pacientes (43,4% mujeres; 88% caucásicos). La edad media al diagnóstico de ERC fue de 37 años [17-77]. El 62% tenía antecedentes familiares de ERC y el 29% manifestaciones extra-renales. La mayoría de los pacientes tenían un diagnóstico clínico de enfermedad glomerular 52,6%, seguido de cilopatía (13%), SHUa (10,5%) y ERC de causa desconocida (6,6%). En 46 pacientes el resultado del EG fue positivo para una variante patogénica o probablemente patogénica que explicaba la enfermedad renal del paciente, siendo la mayoría variantes relacionadas con el gen COL4 (26,3%), seguidas de la poliquistosis renal autosómica dominante (10,5%). Tras el EG se reclasificó el diagnóstico clínico en un 33% de los casos (sobre todo relacionados con colagenopatías tipo IV) y se confirmó la sospecha clínica en el 28% (mayormente PQRAD). El resultado negativo fue más frecuente en ERC no filiada, CAKUT o SHUa. Tras el estudio se identificó una mutación genética en un total de 16 familias que comprendían a 19 pacientes. El resultado genético fue positivo en el 78% de los casos con biopsia renal no concluyente y en el 50% en los que se administró inmunosupresión, siendo más frecuente su positividad en pacientes con antecedentes familiares (47,4% vs 14,5%, P < 0,001). No encontramos asociación con otras variables estudiadas.

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra la utilidad clínica del EG en pacientes trasplantados renales con ERC de etiología desconocida o con antecedentes familiares, obteniendo un diagnóstico genético hasta en un 60%, con reclasificación del diagnóstico clínico en un tercio de los pacientes. El diagnóstico genético temprano evitaría el uso de medidas invasivas para el diagnóstico y tratamiento de la ERC en estos pacientes, así como ayudaría en la detección de casos familiares y el consejo genético.

Resúmenes

Enfermedades renales hereditarias

125 REGISTRO LONGITUDINAL PROSPECTIVO SOBRE LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE SIBNAYAL® EN PACIENTES CON ACIDOSIS TUBULAR (ESTUDIO TITANIA)

JM. BUADES FUSTER¹, MI. LUIS YANES², L. RAMOS MACIÀ³, C. MONTERO SCHIEMANN¹, E. GALLEGO⁴, A. MORALES⁵, AM. MUÑOZ RUIZ⁶, VM. GARCÍA NIETO⁷

¹Sº NEFROLOGÍA. H. UNIVERSITARIO SON LLATZER (PALMA DE MALLORCA); ²Sº NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. H. UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA (TENERIFE); ³Sº NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. H. M. INFANTIL DE LAS PALMAS (LAS PALMAS); ⁴Sº NEFROLOGÍA. H. UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA (TENERIFE); ⁵Sº NEFROLOGÍA. H. DR. MOLINA OROSA (LANZAROTE); ⁶Sº ESTADÍSTICA. CONSULTOR ESTADÍSTICO INDEPENDIENTE (MADRID)

Introducción: La acidosis tubular renal distal tipo I (ATRd) es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 0.46 casos/10.000 habitantes, cursando con hipercloremia e hipopotasemia, hipercalciuria e hipocitraturia. Existen formas genéticas y adquiridas, siendo habitualmente las primeras las que cursan con mayor gravedad. El único tratamiento aprobado por la EMA para la ATRd es Sibnaya[®], gránulos de liberación prolongada de citrato y bicarbonato potásico. La dosis inicial recomendada es 24mEq cada 12 horas. El fármaco ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos a largo plazo en el control de la acidosis, ganancia de densidad mineral ósea, mejora del crecimiento y conservación del filtrado glomerular. En España existe experiencia sobre la eficacia y tolerabilidad con este fármaco mediante su uso compasivo.

Material y métodos: Al tratarse de una enfermedad minoritaria se ha planteado recoger datos de eficacia y seguridad en los primeros pacientes con ATRd hereditaria tratados con Sibnaya[®] en España en condiciones asistenciales de uso, con el objetivo de valorar su eficacia y seguridad.

Resultados: Han comenzado tratamiento 8 pacientes (3 niños y 5 adultos). El diagnóstico de la enfermedad se estableció entre los 0.4-31 años. El tratamiento con Sibnaya[®] se inició entre los 6.83 y los 43 años. La bicarbonatemia (media y desviación estándar en mEq/l) basal (previo inicio del tratamiento con Sibnaya[®]) / 6 meses / 12 meses fueron: 20,8(1,8) / 23,7(4,2) / 28,15(2,85); y la kaliemia: 3,68(0,83) / 4,46(0,3) / 4,48(0,32). La citraturia de 24 horas (mg/Kg/día) y cociente urinario calcio/citrato (basal/ 6 meses y 12 meses) fueron respectivamente (media y desviación estándar): 0,55(0,1) / 1,7 (0,3) / 1,5(0,1) y 0,64(0,44) / 0,73(0,53) / 0,71(0,4). La pauta de tratamiento inicial con Sibnaya[®] fue de 24 mEq/12 horas, si bien se requirieron incrementos posteriores de dosis para mejorar la eficacia del tratamiento en el control de parámetros bioquímicos. El fármaco en general fue bien tolerado recibiéndose como principales eventos adversos al inicio del tratamiento ligera molestia gástrica y disgeusia.

Conclusión: En este análisis inicial se objetiva un claro incremento de la bicarbonatemia y de la kaliemia en los pacientes tratados con Sibnaya[®], con una tolerabilidad adecuada y coincidente con los datos de los ensayos clínicos. Sibnaya[®] puede convertirse en el tratamiento de elección en pacientes con acidosis tubular renal distal tipo I.

126 CÉLULAS PROGENITORAS RENALES UN BIOMARCADOR PRECOZ NO INVASIVO DE LESIÓN RENAL SILENTE EN ENFERMEDAD DE FABRY

J. UGALDE-ALTAMIRANO¹, J. ROVIRA², V. TUBITA³, S. AZORIN⁴, JM. CAMPISTOL⁵, F. DIECKMANN⁶, G. PIÑEIRO⁷, D. CUCCHIARI⁸, V. CORRAL-VELEZ⁹, JV. TORREGROSA⁹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE MOLLET (BARCELONA); ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA (BARCELONA); ³MEDICINA INTENSIVA. HOSPITAL DE BELLVITGE (BARCELONA)

Introducción: La enfermedad de Fabry (EF), enfermedad hereditaria, ligada al cromosoma X por mutación del gen que codifica algalactosidasa A(alfa-GalA), produciendo un defecto en el metabolismo de los glucoesfingolípidos con depósito de globotriaicilceramida (GB3) en los órganos principalmente a nivel cardíaco, renal y neurológico. La lesión renal puede afectar a cualquier nivel de la estructura, siendo el más frecuente el podocitario por su baja regeneración y alto contacto con GB3, produciendo proteinuria, si es mayor a 0.5gr se relaciona con un rápido deterioro de función renal. La valoración renal se realiza con análisis de sangre, proteinuria, ecografía y el gold estándar la biopsia renal, pero cada vez se buscan biomarcadores menos invasivos como titulación de lysoGB3 en sangre y orina, podocituria o células progenitoras renales (CPR) en material de biopsia renal o cultivo celular. Las CPR tienen propiedades de autorrenovación, clonogenicidad, multidiferenciación, que pueden contribuir al remodelado celular, tienen expresión de marcadores específicos: CD133/CD24 y CD106 en el epitelio parietal de la cápsula de Bowman. Se conoce que la GB3 tiene expresión de CD77. La respuesta proliferativa de las CPR puede convertirse en un proceso desregulado que acabará en su despndimiento y eliminación en la orina.

Metodología: El objetivo del estudio fue demostrar la presencia de CPR en orina como marcador precoz no invasivo para la detección de daño renal en pacientes con EF y que estas pueden relacionarse con el grado de lesión renal. Es un estudio abierto observacional, caso-control, unicéntrico en orina de pacientes con EF donde se aislaron las CPR mediante marcadores específicos y citometría de flujo, correlacionándolo con la función renal y albuminuria.

Resultados: Se realizó la clasificación y cuantificación del tipo celular aislado, estableciendo los puntos de positividad con paneles de compensación con marcadores de linfocitos CD3, seguido de la identificación de las células con positividad para CD 133+/CD24+, dentro de esta población se identifica el grupo CD 106 + y CD 106 -. Detectada la CPR se realiza el marcaje para CD 77. Se obtuvieron diferencias entre el grupo de pacientes con EF versus los controles sanos, así como diferencias en el número de CPR según el grado de enfermedad renal al relacionarlos con la presencia de proteinuria < 0.5gr y > 0.5gr.

Conclusiones: Con estos resultados podemos concluir que las CPR pueden ser un biomarcador precoz para lesión renal silente y que si realizamos marcaje con CD77 podemos atribuirla al depósito de GB3.

127 EFICACIA TERAPÉUTICA EN LA SUSTITUCIÓN DE ECULIZUMAB POR RAVULIZUMAB Y SU USO DE NOVO PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

S. CHORON¹, G. VANCELLS², M. LÓPEZ³, G. FRAGA⁴, V. PÉREZ⁵, A. CRUZ⁶, C. LARRAMENDI⁷, S. AGAMEZ⁸, H. RIOS⁹, G. ARICETA¹⁰

¹NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL VALL D' HEBRON (BARCELONA); ²FARMACIA. HOSPITAL VALL D' HEBRON (BARCELONA)

Introducción: Ravulizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado bloqueante del C5 de acción prolongada, derivado del eculizumab, y aprobado como tratamiento del Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Ravulizumab permite extender el intervalo de las infusiones endovenosas entre 4-8 semanas según el peso del paciente. Describimos las características de nuestra serie de pacientes pediátricos con SHUa tratados con Ravulizumab.

Pacientes: 6 pacientes pediátricos (4 varones) con debut de SHUa a la edad de 3.6 años (0.75-11.2) tratados con ravulizumab. Se observaron variantes patogénicas de los genes del complemento en 5 casos. 1 paciente sin variantes es un receptor de trasplante renal (TxR).

Resultados: 2 niñas con SHUa de novo recibieron ravulizumab como primer bloqueante de C5 electivamente, alcanzando remisión hematológica y recuperación funcional renal completas. Tras 5.4 años de tratamiento, se encuentran libres de enfermedad activa y presentan un FGe normal (111 & 118). Así mismo, en 4 varones recibiendo infusiones de eculizumab durante 5.7 años (0.7-8.9), el eculizumab fue sustituido por ravulizumab de modo eficaz, con estabilidad clínica y ausencia de efectos adversos. Todos estos pacientes se mantienen en remisión del SHUa con FGe en niveles normales (129,107,125,88). Además, los pacientes y familias refieren un aumento importante en su calidad de vida tras el inicio de ravulizumab.

Comentario: Ravulizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado bloqueante del C5 de acción prolongada, indicado como primera opción terapéutica del SHUa o bien como sustitución del eculizumab con gran eficacia y ausencia de eventos adversos.

Tabla 1.

CASO (SEXO)	Edad (años)	Edad debut SHUa (años)	FGe inicial	1er bloqueante C ₅	Años con ECU	Mutaciones genéticas	Años con RAVU	FGe actual	Uprot/ Cr mg mg actual	HTA actual (n fármacos)
1(F)	8.7	3.2	51	ravu	-	MCP + FH(H3) + MCPggaac	5.4	114	0.2	no
2(F)	16, 6	11.1	HD	ravu	-	FH (gen híbrido FH:FHR-1)	5.4	117	0.14	si (1)
3(H)	1.1	0.75	125 (familiar)	ecu	0.75	MCP	0.4	129	0.6	si (2)
4(M)	6.9	3.7	33	ecu	2.8	MCP + CF1	0.6	107	0.1	si (1)
5(M)	9.9	1.8	HD	ecu	8.1	CFHR3	0.6	125	0.1	no
6(M)	10.8	1.9	HD	ecu	8.9	No observado (TxR)	0.6	88	0.1	no

128 PRESENTACIÓN GRAVE DE PQRAD POR COEXISTENCIA DE DOS VARIANTES EN PKD1

J. EL BACHOUTI¹, A. DOMÍNGUEZ², M. PILCO TERAN³, M. FURLANO⁴, L. GUIRADO⁵, E. ARS⁶, R. TORRA⁷

¹SERVICIO DE NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA); ²SERVICIO DE LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA)

Introducción: La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es causada por mutaciones en PKD1 o PKD2, produciendo quistes renales bilaterales, pudiendo llegar a insuficiencia renal terminal. Raramente se comporta con manifestaciones severas desde el periodo neonatal, como en los casos de la poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR). En los casos de poliquistosis renal dominante grave, es probablemente debido a la presencia de alelos hipomórficos.

Caso clínico: Presentamos el caso de una mujer de 31 años con reciente embarazo en el que se detecta en la semana 20 una poliquistosis renal masiva en el feto con necesidad de interrupción del embarazo. El estudio genético del feto identificó dos variantes de secuencia en el gen PKD1 en trans: una variante patogénica de tipo missense (Arg3277Cys) detectada tanto en el feto como en su madre y otra frameshift (Gly4257AspfsTer101) sólo presente en el feto. Se analiza también al padre que no presenta ninguna de las variantes. Tras este suceso, se realiza análisis genético a la madre de la paciente con edad de 61 años que también presenta la variante missense encontrada en la hija. La paciente no presenta quistes renales mientras que su madre solo un quiste renal.

Discusión: La variante de secuencia PKD1 c.9829C>T p. (Arg3277Cys) es una variante de tipo missense poco frecuente en la población general (gnomAD frecuencia de 0.02%) y ha sido considerada como un alelo hipomórfico o de penetrancia incompleta. La otra variante presente PKD1 c.12768del p.(Gly4257AspfsTer101) es una variante de tipo frameshift que da lugar a una proteína truncada. En cuanto a la variante encontrada tanto en el feto como su madre y abuela, al ser un alelo hipomórfico y al heredarse solo, da lugar a manifestaciones clínicas muy leves con pocos quistes renales tal como lo presentan las dos pacientes del caso. Mientras que si se encuentra en trans con otra variante PKD1 patogénica da lugar a una enfermedad de inicio grave o muy temprano y se podría confundir con el tipo de presentación de PQRAR similar a la enfermedad presente en el feto.

Conclusiones: En estos casos, los pacientes presentan una probabilidad del 50% de transmitir esta variante PKD1 a cada uno de sus descendientes, independientemente del sexo de éstos. Relevancia de cara al consejo genético: la probabilidad de tener un nuevo hijo muy afecto es insignificante pues la segunda variante patogénica del feto es esporádica.

Resúmenes

Enfermedades renales hereditarias

133 DESARROLLO DE UN MODELO EXPERTO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS

ER. VIERA RAMÍREZ¹, L. FAYOS DE ARIZÓN¹, R. LEON CARRASCO², M. PILCO TERAN¹, M. FURLANO¹, M. VALLVERDÚ³, A. PERERA³, R. TORRA¹

¹NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA), ²CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA. UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE CATALUÑA (BARCELONA).

Introducción: Las enfermedades renales hereditarias (ERH) representan el 10-20% de los casos de enfermedad renal crónica (ERC). Existen al menos 400 genes causantes de más de 150 trastornos renales monogénicos. El diagnóstico se dificulta por los rasgos clínicos similares con expresión muy variable. Existen bases de datos como OMIM y Orphanet que reúnen información extensa sobre enfermedades raras. A partir de ellas, The Human Phenotype Ontology (HPO) desarrolló un directorio normalizado de fenotipos y sus asociaciones con enfermedades. Existen herramientas de priorización de genes basadas en el fenotipo, como Phenomizer, pero no se ha desarrollado ninguna herramienta específicamente renal. Nuestro objetivo fue desarrollar un modelo experto para el diagnóstico de ERH basado en las similitudes fenotípicas, empleando términos HPO.

Material y método: Utilizando la ontología MONDO (Emplea los fenotipos HPO, OMIM y Orphanet) se exportaron y analizaron las anotaciones HPO de 196 ERH. Basándose en la literatura se curaron las anotaciones originales de HPO para cada ERH (Eliminando términos inexactos, añadiendo nuevos HPO conocidos y generando nuevas anotaciones). Se añadieron frecuencias a cada anotación y se incluyeron datos nefrológicos (Estado de la ERC, Edad estimada de tratamiento renal sustitutivo y grado de proteinuria). También se integró: edad de aparición, prevalencia y un subanálisis específico de género en caso de enfermedades con herencia ligada al X. Todas las asociaciones fenotipo-enfermedad fueron revisadas por expertos europeos. Utilizando las anotaciones de MONDO para cada ERH como pacientes sintéticos, se desarrolló en Java un modelo estadístico con una interfaz web fácil de usar.

Resultados: El análisis de las ontologías actuales por parte de expertos en la materia reveló que los términos HPO asociados a las ERH eran imprecisos y poco específicos. Una nueva herramienta basada en el fenotipo, alimentada con términos curados y datos renales específicos resultó ser superior a las herramientas actuales. Las futuras contribuciones a ontologías, fuentes de datos abiertas con términos curados y clasificaciones actualizadas relativas a las ERH ayudarán a mejorar su diagnóstico y caracterización.

Conclusiones: Las actuales herramientas de priorización de genes basadas en el fenotipo y las bases de datos de enfermedades raras han contribuido significativamente a mejorar el diagnóstico clínico de éstas. Sin embargo, estas herramientas son inespecíficas e imprecisas aplicadas al campo de las ERH. La curación de las anotaciones actuales por parte de expertos en la materia mejorará en gran medida la precisión de estas herramientas y facilitará el diagnóstico clínico de las ERH.

134 UTILIDAD DEL ESTUDIO GENÉTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA ¿QUÉ NOS ESTAMOS PERDIENDO?

P. SÁNCHEZ GARROTE¹, C. MARTÍN VARAS¹, P. GARCÍA GUTIÉRREZ¹, B. CHILQUINGA MORALES¹, C. SANTOS ALONSO¹, L. CALLE GARCÍA¹, A. RODRÍGUEZ GÓMEZ¹, MJ. FERNÁNDEZ-REYES LUIS¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL GENERAL DE SEGOVIA (SEGOVIA/ESPAÑA)

Introducción: Las enfermedades renales hereditarias (ERH) son una causa frecuente, pero infradiagnosticada, de enfermedad renal crónica (ERC). Un porcentaje elevado de pacientes con ERC es diagnosticado en estadios avanzados, haciendo casi imposible el diagnóstico anatomopatológico a través de la biopsia renal. El estudio genético permite, no solo el diagnóstico etiológico en estadios avanzados, sino también de aquellos casos no filiados o de etiología desconocida. Es importante tener en cuenta que, con el diagnóstico de estas enfermedades, cambiará el manejo clínico de la enfermedad y permitirá prever posibles recidivas de la enfermedad primaria, y evitar en ciertos casos el uso de inmunosupresores. Por otra parte, permitirá el estudio de mutaciones en el resto de miembros de la familia, posibilitando de esta forma un abordaje temprano de la enfermedad, de forma preventiva, o el estudio de posibles donantes emparentados en el trasplante renal de vivo.

Material y métodos: Llevamos a cabo un estudio retrospectivo observacional con 18 pacientes con alta sospecha de enfermedad genética en los que se ha realizado análisis por panel de secuenciación de nueva generación (NGS) de los genes conocidos asociados a las diferentes enfermedades genéticas renales a partir de una muestra de sangre de los pacientes.

Resultados: Se realizó el estudio genético en 18 pacientes, siendo 3 de ellos no concluyentes y 15 portadores de diferentes mutaciones con afectación renal que se detallan en profundidad en la Tabla 1.

Conclusión: El estudio genético es una herramienta muy útil en la práctica clínica habitual, cada vez más utilizada, aunque aún de forma escasa. En muchos casos puede cambiar el manejo clínico de la enfermedad, evitando el uso innecesario de inmunosupresores, así como propiciar el estudio de mutaciones en el resto de familiares para consejo genético, trasplante renal de vivo emparentado, o para la realización de un abordaje temprano preventivo.

Tabla 1.

PACIENTES	SÍNDROME CLÍNICO	GENES	ENFERMEDAD	SE FUERON ANALIZADOS EN ESTUDIOS GENÉTICOS	¿CÓMO SE MANEJA EL ESTUDIO GENÉTICO EN ESTOS ESTUDIOS?
1	ERC, labral	COL4A3BP	Neftropatía labral (NL)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
2	ERC, progresiva	USP43	Neftropatía Quinosa Molecular (NQM)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
3	ERC, progresiva	USP43	Neftropatía Quinosa Molecular (NQM)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
4	ERC, progresiva	USP43	Neftropatía Quinosa Molecular (NQM)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
5	ERC, progresiva	COL4A3	Neftropatía de Alport (NA)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
6	ERC, progresiva	COL4A3	Neftropatía de Alport (NA)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
7	ERC, progresiva	COL4A3	Neftropatía de Alport (NA)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
8	ERC, progresiva	COL4A3	Neftropatía de Alport (NA)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
9	ERC, progresiva	COL4A3	Neftropatía de Alport (NA)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
10	ERC con hipertensión	COL4A3	Neftropatía de Alport (NA)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
11	ERC con hipertensión	COL4A3	Neftropatía de Alport (NA)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
12	ERC con hipertensión	COL4A3	Neftropatía de Alport (NA)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
13	Albúminuria	USP43	Neftropatía Quinosa Molecular (NQM)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
14	Proteinuria	USP43	Neftropatía Quinosa Molecular (NQM)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva
15	Proteinuria	USP43	Neftropatía Quinosa Molecular (NQM)	NGS por panel de enfermedades renales hereditarias	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia renal sustitutiva

135 INICIANDO EL CAMINO HACIA LA NUEVA ERA DE LA NEFROLOGÍA. ¿QUÉ IMPLICACIONES TIENEN LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN EL ENFERMO RENAL?

M. RAMÍREZ PEÑA¹, M. CINTRA CABRERA¹, S. POL HERES¹, JM. BORRERO LEÓN², FJ. DE LA PRADA ÁLVAREZ³, M. SALGUEIRA LAZO⁴

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA (SEVILLA/ESPAÑA), ²BIQUÍMICA CLÍNICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA (SEVILLA/ESPAÑA)

Introducción: El estudio de la enfermedad renal (ER) incluyendo la genética, puede implicar un cambio relevante en el manejo, tratamiento y pronóstico del paciente.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que recoge el impacto de los estudios genéticos (EG) solicitados por el servicio de nefrología en el Hospital Virgen Macarena durante 43 meses (Junio/2019 a Diciembre/2022). Analizamos diagnósticos previos y posteriores al EG, además de su impacto. Las plataformas de secuenciación empleadas: Illumina HiSeq-MiSeq-NovaSeq, Ion Torrent. Se consultan las bases de datos más frecuentes (ClinVar, RefSeq, Ensembl, NCBI, ExAC, aHUS, BIER).

Resultados: Se analizaron 118 pacientes con EG. Los diagnósticos previos fueron: 39% enfermedad glomerular, 22% otras entidades (sospecha de Alport y Fabry), 16% poliquistosis renal autosómica dominante (PQAD), 8% patología asociada al complemento (PAC), 5% otras enfermedades quísticas, 4% nefropatías tubulointersticiales (NTI), 3% nefropatía de origen desconocido, un 2% nefropatía diabética y 2% nefroangiosclerosis. El EG fue positivo en 76 pacientes (N=76; 64%). Había un elevado número de variantes de significado incierto, las cuales tenían relación con la patología sospechada (33%). En los EG que obtuvieron resultados negativos (42; 35%) consideramos que se excluía el diagnóstico pre-genético en un 17% del total global de los pacientes. Los diagnósticos tras el EG: Alport (30; 25%), PQAD (16, 14%), PAC (13; 11%), glomerulonefritis focal y segmentaria (6; 5%), NTI (4; 3%), poliquistosis autosómica recesiva (PQAR) (1; 1%), anomalía nefrourológica congénita (Cakut) (1; 1%) y otras entidades (5; 4%). La concordancia entre el diagnóstico previo y del EG, fue del 52% (N=61). Supuso un cambio en el diagnóstico en el 48% de los pacientes (N=56), el resultado tanto positivo como de exclusión tuvo un impacto en el manejo clínico del paciente en el 83% (N=98); y supuso un cambio en el tratamiento en el 20% (N=24).

Conclusión: Las implicaciones y cambios diagnósticos que suponen los EG justifican su realización. En algunos casos además reclasifican la enfermedad renal de nuestros pacientes, permitiéndonos también acceder a tratamientos específicos.

Figura 1.



136 NEFROPATÍA MESANGIAL IGM... ¿SERÁ SÍNDROME DE ALPORT?

I. GALÁN CARRILLO¹, A. SHABAKA¹, O. CALLE¹, A. RODRÍGUEZ¹, M. DE LARA¹, B. FERRÍ¹, C. VICENTE¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO MORALES MESEGUER (MURCIA), ²NEFROLOGÍA. H LA PAZ (MADRID), ³NEFROLOGÍA. H RAFAEL MÉNDEZ (LORCA), ⁴NEFROLOGÍA. H CLÍNICO SAN CARLOS (MADRID), ⁵NEFROLOGÍA. H VIRGEN DE LA ARIXACA (MURCIA), ⁶PEDIATRÍA. H VIRGEN DE LA ARIXACA (MURCIA)

Introducción: La NigM es una entidad muy controvertida con amplia variabilidad clínica. El síndrome de Alport (SA) es una de las enfermedades renales hereditarias más frecuentes pero está infradiagnosticado, y para su diagnóstico anatomopatológico precisa microscopio electrónico (ME), no siempre disponible. Objetivo: estudiar genéticamente a pacientes diagnosticados previamente de NigM.

Materiales y métodos: estudio multicéntrico de intervención sobre una muestra de pacientes diagnosticados de NigM, realizando un panel de genes con NGS. Analizamos variables clínicas, anatomopatológicas, de tratamiento y resultados genéticos, y comparamos los pacientes con resultado positivo y negativo.

Resultados: Reclutamos 21 pacientes, 13 (61,9%) varones, 60±14 años. 71,4% hipertensos, 23,8% diabéticos, 19% obesos. Habían sido diagnosticados de NigM con 43±14 años. 2 habían sido tratados con corticoides, 1 con corticoides+ciclofosfamida y 1 con corticoides+tacrolimus. El 87% recibieron bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA), y 19% están actualmente en terapia renal sustitutiva (TRS). 11 pacientes (52,4%) tenían variantes en genes de SA: 5 gen COL4A4, 3 COL4A5 y 2 COL4A3. Todas eran patogénicas o probablemente patogénicas excepto 2 VSCI (COL4A3 y 4), pendientes de completar estudio familiar (pacientes excluidos del estudio comparativo). Entre los pacientes diagnosticados de SA y los que no, no hubo diferencias en sexo (p=0,102), proteinuria o FGe a la presentación (2,4±2,3 vs 1,6±0,9 gr/día, p=0,355; 94±19 vs 95±30 ml/min/1.72m², p=0,933), necesidad de TRS (p=0,375) ni afectación auditiva ni ocular (p=450 y p=550). Sólo un paciente había presentado síndrome nefrótico (genética negativa), y la microhematuria era más frecuente y de mayor cantidad en los pacientes de SA (p=0,044 y p=0,046). Dos pacientes habían tenido respuesta al tratamiento inmunosupresor, ambos con genética negativa. No hubo diferencias en datos de la biopsia como expansión mesangial (p=0,504), proliferación mesangial (p=0,444), intensidad de depósitos de IgM (p=0,232) o presencia de C3 (p=0,450) en la inmunofluorescencia. Sólo un paciente tenía ME antiguo, sin diagnóstico. Entre los pacientes con SA había con más frecuencia un contexto familiar claro (88,9% vs 22%, p=0,010, sólo 2 pacientes con familiares en TRS), aunque en ocasiones se investigó después del estudio. Entre los pacientes diagnosticados de SA pasaron 16±6 años desde inicio de seguimiento y 14±7 años desde la biopsia. 2 pacientes habían sido tratados con inmunosupresión.

Conclusiones: Entre los pacientes diagnosticados de NigM existe un subgrupo con diagnóstico real de SA. Cumplen criterios de biopsia renal de NigM pero no tienen hecho ME, suelen tener antecedentes familiares, no síndrome nefrótico sino proteinuria+microhematuria, y no responden a tratamiento inmunosupresor. Por ello, recomendamos revisar diagnósticos antiguos de NigM, valorar la indicación de estudio genético en estos pacientes y recordar analizar los antecedentes familiares en todos los pacientes.

137 IMPORTANCIA DE REALIZAR ESTUDIO GENÉTICO EN NEFROPATÍAS NO FILIADAS

M. DE LARA GIL¹, A. ALEDO OLTRA¹, J.L. ALBERO DOLON¹, P.P. ORTUÑO LÓPEZ¹, V. MARTÍNEZ JIMENEZ², FF. HADAD ARRASCUE², AN. HERNÁNDEZ GONZÁLEZ¹, JB. CABEZUELO ROMERO¹
¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (MURCIA/ESPAÑA),
²NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA (NEFROLOGÍA)

Introducción: Hasta un 25% de los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio final (ERCD) son catalogados de etiología no filiada. Gran parte de estos pacientes podría tener una nefropatía hereditaria, ya que hasta un 30% refiere historia familiar de nefropatía. Ante la sospecha de una nefropatía hereditaria se debe solicitar estudio genético que permitirá realizar estudio familiar para descartar otros casos y proporcionar asesoramiento genético.

Material y métodos: Reclutamos un grupo de 25 pacientes con ERCD no filiada que han iniciado terapia renal sustitutiva antes de los 45 años en nuestro centro (Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca. Realizamos el estudio genético con un panel global de nefropatías de 529 genes mediante el método de secuenciación masiva.

Resultados: 7 pacientes (28%) diagnosticados de nefropatía hereditaria: gen NPHS2 (Síndrome Nefrótico tipo 2), gen COL4A5 (Síndrome de Alport), gen COQ8B (Síndrome Nefrótico tipo 9), gen CLCN5 (Enfermedad de Dent tipo 1), gen COL4A3 (síndrome de Alport), gen COL4A4 (síndrome de Alport). 3 pacientes (12%) con variantes de significado incierto, están pendientes de segregación familiar. (Tabla 1)

Conclusiones: El estudio genético consiguió establecer un diagnóstico en el 28% de pacientes con nefropatías no filiadas. La detección de otros familiares afectos permitirá evitar pruebas diagnósticas invasivas innecesarias (biopsia renal), además de poder realizar selección de embriones sanos en caso de descendencia.

■ **Tabla 1. Características de los pacientes con estudio genético positivo y resultados del mismo.**

Nº	Sexo	Edad	Diagnóstico	Gen	Variantes	Herencia	Tratamiento	Estado
1	M	45	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable
2	F	42	Nefropatía crónica	COL4A3	c.567C>T	AD	TR	Estable
3	M	40	Nefropatía crónica	COL4A3	c.890G>A	AD	TR	Estable
4	F	38	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable
5	M	41	Nefropatía crónica	COL4A3	c.567C>T	AD	TR	Estable
6	F	39	Nefropatía crónica	COL4A3	c.890G>A	AD	TR	Estable
7	M	43	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable
8	F	44	Nefropatía crónica	COL4A3	c.567C>T	AD	TR	Estable
9	M	46	Nefropatía crónica	COL4A3	c.890G>A	AD	TR	Estable
10	F	47	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable
11	M	48	Nefropatía crónica	COL4A3	c.567C>T	AD	TR	Estable
12	F	49	Nefropatía crónica	COL4A3	c.890G>A	AD	TR	Estable
13	M	50	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable
14	F	51	Nefropatía crónica	COL4A3	c.567C>T	AD	TR	Estable
15	M	52	Nefropatía crónica	COL4A3	c.890G>A	AD	TR	Estable
16	F	53	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable
17	M	54	Nefropatía crónica	COL4A3	c.567C>T	AD	TR	Estable
18	F	55	Nefropatía crónica	COL4A3	c.890G>A	AD	TR	Estable
19	M	56	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable
20	F	57	Nefropatía crónica	COL4A3	c.567C>T	AD	TR	Estable
21	M	58	Nefropatía crónica	COL4A3	c.890G>A	AD	TR	Estable
22	F	59	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable
23	M	60	Nefropatía crónica	COL4A3	c.567C>T	AD	TR	Estable
24	F	61	Nefropatía crónica	COL4A3	c.890G>A	AD	TR	Estable
25	M	62	Nefropatía crónica	COL4A3	c.1234G>A	AD	TR	Estable

138 IMPACTO DE LA PRESCRIPCIÓN DE TOLVAPTÁN EN LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

JM. MOLLÁ CUADRILLERO¹, PR. RUIZ LÓPEZ-ALVARADO¹, AC. CORTIÑAS ARANZABAL¹, AN. NOGUEIRA PEREZ¹, BQ. QUIROGA GIL¹
¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA (MADRID/ESPAÑA)

Introducción: La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRA) del adulto se asocia a una peor calidad de vida. Se han desarrollado algunas escalas para evaluar la calidad de vida en estos pacientes, aunque no se utilizan de manera universal y no tienen en cuenta los síntomas derivados del tratamiento con tolvaptán. El objetivo del presente trabajo es evaluar las tres escalas disponibles en pacientes con PQRA analizando los factores asociados a una peor calidad de vida.

Métodos: Se incluyó a todos los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con tolvaptán y se seleccionó a los correspondientes controles emparejados por edad y sexo. A todos ellos se les realizaron los cuestionarios ADPKD-IS, ADPKD-PDS y ADPKD-UIS. Se analizaron los ítems que mostraban diferencias en función del tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes en tratamiento con tolvaptán (47±17 meses de tratamiento) y 15 pacientes sin tratamiento. De los 30 pacientes, 20 (67%) eran mujeres y la edad media fue 46±15 años. La escala ADPKD-IS demostró que los pacientes que recibían tolvaptán tenían una peor calidad de vida (32±9 vs 26±6 puntos, p=0,049), principalmente a expensas de falta de descanso nocturno (p=0,025). La escala ADPKD-PDS, que mide el grado de molestias y dolor, no mostró diferencias entre los pacientes que tomaban y no tomaban tolvaptán. La escala UIS, que evalúa el impacto en la diuresis, demostró una peor calidad de vida en los pacientes que recibían tolvaptán (25±14 vs 13±4 puntos, p=0,003). Concretamente, los pacientes que recibían tolvaptán tenían impacto en sus actividades sociales (p=0,002), en dormir toda la noche (p=0,008), en tener que prever un aseo de manera habitual (p=0,002) y con urgencia (p=0,005) y en las molestias de despertarse cada noche (p=0,002). Los pacientes que tenían dosis más bajas de tolvaptán, presentaban menos molestias por despertares nocturnos (p=0,009). El tiempo de tratamiento con tolvaptán se correlacionó con menos puntuación en la escala ADPKD-UIS (p=0,010), al provocar menos impacto en la frecuencia miccional (p=0,001), en el hábito social (p=0,038), en los despertares nocturnos (p=0,025) o en la necesidad de prever un aseo (p=0,039).

Conclusiones: El tratamiento con tolvaptán impacta en la calidad de vida de los pacientes con PQRA por molestias derivadas de los efectos acuáréticos. Por lo tanto, son necesarias medidas que ayuden a atenuar dichos síntomas para mejorar la calidad de vida de los pacientes PQRA en tratamiento con tolvaptán.

139 AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN ENFERMEDAD DE FABRY

JU. UGALDE-ALTAMIRANO¹, J. ROVIRA², JM. CAMPISTOL³, M. LOZANO³, J. CID³, MJ. RAMIREZ², F. DIEKMANN², I. REVUELTA², V. CORRAL-VELEZ², JV. TORREGROSA²
¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE MOLLET (BARCELONA), ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA (BARCELONA), ³HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA (BARCELONA), ⁴MEDICINA INTENSIVA. HOSPITAL DE BELLVITGE (BARCELONA)

Introducción: La enfermedad de Fabry (EF), una enfermedad rara, lisosomal, ligada al cromosoma X por mutación del gen que codifica al galactosidasa A (alfa-Gal A), produciendo un defecto en el metabolismo de los glucoséefingolípidos con el progresivo acúmulo de globotria-cilceramida (GB3) o LysoGB3 en células tejidos y órganos. En el tratamiento de la EF disponemos de terapia de reemplazo enzimático (TRE) agalsidasa-alfa (Replagal®), agalsidasa-beta (Fabrazyme®) y chaperonas (Migalastat®), sin embargo existen limitaciones como la progresión de la enfermedad y la morbimortalidad, en cuanto a la TRE el desarrollo de anticuerpos circulantes de inmunoglobulina G (IgG) anti agalsidasa (αGAL) a largo plazo parecen relacionarse con pérdida de efectividad. El uso de Aféresis Terapéutica (AT), como la terapia de intercambio plasmático (RP) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL- aféresis), se utilizan para el tratamiento de diversas patologías gracias a su capacidad de eliminar plasma, anticuerpos, lipoproteínas de baja densidad, apolipoproteínas; además, se puede adecuar la terapia a la molécula a eliminar.

Material y métodos: Con estas premisas planteamos la AT como tratamiento coadyuvante en EF y realizamos una prueba de concepto. El objetivo principal: demostrar que LDL-aféresis y RP favorecen la eliminación Lyso-Gb3 y los RP además eliminarían IgG-αGAL. Se identificaron 2 pacientes con EF con TRE uno con IgG-αGAL y otro con niveles muy bajos, al primero se realizó RP y al segundo LDL aféresis. Se tituló el nivel de Lyso-Gb3 en sangre antes y después de LDL-aféresis y en la bolsa del lavado de la columna y en el caso de los anticuerpos se titularon en sangre pre y post RP y en el plasma extraído del RP.

Resultados: Tras aplicar las técnicas de AT hemos podido observar que RP reduce IgG-αGAL un 85% y en el caso de LDL-aféresis una reducción de IgG- αGAL del 28%. Mientras que la capacidad de eliminar LysoGb3 encontramos reducción del 25.5% en RP y 39.7% para LDL-aféresis. Para eliminar un posible factor de confusión se realizó la determinación de LysoGb3 en albumina, siendo normal.

Conclusiones: Con estos resultados confirmamos que RP es más eficiente para retirar Ig-αGAL pero también elimina LysoGb3 mientras que LDL-aféresis es una técnica muy eficaz para retirar Lyso-Gb3, pero también contribuye a eliminar anticuerpos. Con estos datos consideramos que la AT puede ser una herramienta coadyuvante eficaz para el tratamiento de EF, incluso como tratamiento único, sin embargo son resultados muy preliminares y deberán ser reproducidos con un mayor número de pacientes.

140 ESTUDIO DESCRIPTIVO: POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE EN PACIENTES DE HOSPITAL TERCIARIO ENTRE ENERO DE 2000 Y DICIEMBRE DE 2020

L. GUTIÉRREZ LEIVA¹, A. GORLAT GARCÍA¹, N. GARCÍA ALONSO¹, A. BUJÁN LÓPEZ¹, KP. PÉREZ MELÉNDEZ¹, L. ORTEGA MONTOYA¹, M. MARTÍNEZ SAEZ¹, I. ACOSTA HERNÁNDEZ¹, MI. DURÁN SOLÍS¹, JI. MINGUELA PESQUERA¹
¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO (BILBAO/ESPAÑA), ²NEFROLOGÍA. UPV (BILBAO/ESPAÑA)

Introducción: La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, con una incidencia de 1 cada 400- 1000 nacidos vivos y donde los principales genes implicados son PKD1 y PKD2. La presentación típica consiste en el desarrollo y crecimiento progresivo de quistes en el parénquima renal, que conllevarán al crecimiento bilateral de los riñones, disminución progresiva del filtrado glomerular y aparición de enfermedad renal crónica (ERC) en la mayor parte de los pacientes.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo. Se analizaron los casos de PQRAD en pacientes de un hospital terciario, entre enero de 2000 y diciembre de 2020. Los datos se presentarán como media y desviación estándar en variables con criterios de distribución normal; si no, se reportarán mediana y rango intercuartil. Para las variables categóricas se utilizará el recuento y las proporciones. Las diferencias entre grupos se contrastarán mediante el test de la Chi2 para variables dependientes categóricas y, T de Student o U de Mann-Whitney para variables dependientes cuantitativas.

Resultados: Se valoraron un total de 108 pacientes, de los cuales 25 (23.1%) no requirieron terapia renal sustitutiva (TRS). De los 83 restantes, 10 pacientes recibieron diálisis peritoneal (DP), 26 requirieron hemodiálisis hospitalaria (HDH) y los 47 pacientes restantes fueron trasplantados. En cuanto al factor genético, en 63 (58.3%) de los pacientes, se desconocía el origen de la mutación causante de la patología. En 22 (20.4%) la mutación era de origen paterno, y en los 22 restantes (20.4%) era de origen materno. Sólo se identificó 1 caso (0.9%) en el que no existían antecedentes familiares. Respecto al tipo de mutación, del 86.1% de los pacientes no se conocía el tipo; de los que tenían estudio genético, en el 9.3% se identificó el gen PKD1 y en el 1.9%, el gen PKD2. Además, se identificaron 3 pacientes (2.8%) con una mutación diferente. Solamente 4 pacientes recibieron tratamiento con Tolvaptán. El 100% abandonó el tratamiento por intolerancia.

Conclusiones: La PQRAD es una enfermedad frecuente en el Servicio de Nefrología, para la cual actualmente no existe un tratamiento específico, y el único conocido presenta un alto índice de abandono por los efectos adversos. Gran parte de los pacientes requieren técnicas de tratamiento renal sustitutivo, con la repercusión socioeconómica que ello conlleva. Además, las múltiples manifestaciones extrarrenales resultan determinantes y pueden condicionar el pronóstico. Por ello, es fundamental seguir investigando, conociendo y avanzando en esta enfermedad.

Enfermedades renales hereditarias

141 ¿ES EFECTIVO EL TOLVAPTAN EN EL TRATAMIENTO DE LA POLIQUISTOSIS RENAL DEL ADULTO? NUESTRA CORTA EXPERIENCIA

T. RUA¹, E. LEO¹, J. HERNAN¹, M. PETRUCCI¹, D. PECCI¹, J. VALLADARES¹, E. MORENO¹, A. ALVAREZ LOPEZ¹, J. RODRIGUEZ SABILLON¹, NR. ROBLES¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ (BADAJOZ)

Objetivo: Tolvaptan se ha convertido en la terapia de elección para enlentecer la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con poliquistosis renal del adulto. Intentamos valorar su efecto a corto plazo en nuestra práctica clínica habitual.

Diseño y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se registraron las entradas en estadio V KDIGO/tratamiento renal sustitutivo registradas entre los pacientes seguidos en consulta por poliquistosis renal del adulto. Se han incluido 123 pacientes atendidos en la consulta de nuestro hospital, de ellos el 56 eran varones. La edad media era 48,3±14,1 años. Se ha comparado la entrada en estadio V KDIGO/tratamiento renal sustitutivo dividiendo a los pacientes en dos periodos 2014-2017 y 2018-2022.

Resultados: A partir de 2017 44 pacientes han sido tratados con tolvaptan a las dosis habituales. En el periodo 2014-2017, que no se usaba este tratamiento, entraron 19 pacientes en tratamiento renal sustitutivo. En el periodo 2018-2022 se produjeron 12 entradas en TRS, 6 de ellos fueron tratados con tolvaptan ($p = 0.027$ vs no tratados, chi cuadrado). La edad media de entrada en TRS fueron 54,7±14,7 en los pacientes del periodo 2014-2017 y 47,0±13,7 años en los pacientes incluidos en el periodo 2018-2022 ($p = 0,023$, t de Student).

Conclusiones: Aunque sea un estudio indirecto creemos poder afirmar que el uso de tolvaptan retrasa la entrada en TRS en los paciente afectos de poliquistosis renal del adulto usando las pautas actualmente recomendadas.

142 A PROPÓSITO DE UN CASO: DISMINUCIÓN DE AGUDEZA VISUAL Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

MA. MILLA CASTELLANOS¹, S. BIELSA GRACIA¹, C. RODRÍGUEZ LUQUE¹, J. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ¹, ML. MARTÍN CONDE¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA (LLEIDA)

Introducción: Las enfermedades mitocondriales son aquellas que afectan los procesos de la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa mitocondrial, siendo uno de los errores congénitos del metabolismo más comunes, como resultado de mutaciones en el ADN nuclear o mitocondrial. La herencia es por vía materna o herencia autosómica recesiva, sin olvidar las grandes delecciones del ADNmt que pueden producirse de forma espontánea. El compromiso multisistémico es a menudo evidente, la manifestación neurológica es la presentación principal en la mayoría de los casos. La afectación renal es poco común, se pueden manifestar como disfunción tubular proximal, intersticial, enfermedad quística, podocitopatías, afectación glomerular, fundamentalmente en forma de GESF manifestada por proteinuria, insuficiencia renal o síndrome nefrótico.

Caso clínico: Varón de 16 años valorado por oftalmología por pérdida de agudeza visual, inicialmente en ojo izquierdo y posteriormente pérdida total de visión en ambos ojos, autoinmunidad negativa. Recibió corticoides 3 bolus de 1gr de 6MP. Realizándose estudio genético confirmando la variante m.13513 A>G en el gen MTND5 con 29% de heteroplasmia, que ha sido descrita como patogénica, causante de neuropatía óptica de Leber asociado a MELAS. Ecocardiograma sugestivo de miocardiopatía hipertrofica no obstructiva. RM cerebral con aumento del tamaño de la hipófisis (hiperplasia/adeno) e hiperprolactinemia leve, sin clínica asociada y sin déficits hipofisarios. En la actualidad mantiene baja visión con escotoma central y preservación de campos visuales periféricos. No otra afectación neurológica ni de otros órganos. Remitido a consulta de nefrología por deterioro progresivo de función renal a los tres años del debut de la enfermedad con creatinina de 1.1mg/dl en 2018 y actualmente 1.5-1.8mg/dl, estudio de despistaje de secundarismo negativo, CK 300U/L, proteinuria de 0.48g/24h, sedimento anodino, ecografía renal, RD 12'6 cm, RI 11 cm. Atribuyéndose la ERC a una GESF en contexto de su enfermedad mitocondrial. Sin alteraciones iónicas ni evidencia de tubulopatía. En tratamiento con bloqueo SRAA ramipril 2.5mg.

Conclusiones: es importante conocer la asociación entre enfermedad mitocondrial y enfermedad renal especialmente en aquellos casos de síndrome nefrótico o GESF, un diagnóstico correcto evitará un tratamiento inmunosupresor innecesario, así como en aquellos en los que la mutación afecta la biosíntesis de coenzima Q10, donde el tratamiento precoz con dicho cofactor podrá evitar la progresión de la enfermedad renal y muerte. Estas enfermedades pueden afectar cualquier órgano, una vez que tengamos el diagnóstico deberemos solicitar las exploraciones complementarias para conocer la afectación global de la enfermedad.

143 SÍNDROME NEFRÓTICO HIPOCOMPLEMENTÉMICO: ¿QUIÉN ES QUIÉN?

AC. AGUILAR RODRÍGUEZ¹, P. ARANGO SANCHO², B. GÓMEZ HERRERA¹, R. JIMÉNEZ GARCÍA¹, Y. CALZADA BAÑOS¹, M. JIMÉNEZ MORENO¹, E. CODINA SAMPERA¹, V. COLL BRITO¹, OD. GONZÁLEZ², A. MADRID ARIS¹

¹NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA/ESPAÑA),²NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU/PEDIÁTRIC CÁNCER CENTER BARCELONA (BARCELONA/ESPAÑA),³NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO GERMANS TRIAS I PUJOL (BADALONA/ESPAÑA),⁴NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE (SANTIAGO DE CHILE/CHILE)

Introducción: El Síndrome de Alport (SA) es la segunda enfermedad renal hereditaria más común causada por alteraciones en los genes del colágeno tipo IV, con síntomas variados, desde asintomática o hematuria, proteinuria, hipoacusia neurosensorial y afectación ocular, hasta enfermedad renal terminal renal terminal.

Material y método: Niño de 14 años quien a los 6 años presentó episodio de edema generalizado, proteinuria nefrótica (iPr/Cr1 1.24mg/mg), hematuria, hipotensión, hipoalbuminemia, creatinina elevada (0,77mg/dl), acidosis metabólica, e hipocomplementemia (C3 175mg/l, C4 230mg/l) con pruebas autoinmunes normales. Se documentó hipertensión (HTA) requiriendo tratamiento con nifedipino.

Resultados: El diagnóstico se orientó como glomerulonefritis aguda (GN) en el contexto de enfermedad vírica. Se realizó biopsia renal, obteniéndose datos de GN postinfecciosa con inmunofluorescencia positiva (C3, IgG e IgM). Progresivamente recuperó. Dada la persistencia de HTA, acidosis metabólica hiperkalemia con baja actividad de renina y disminución del gradiente transtubular de potasio (TTKG), se propuso el diagnóstico de síndrome de ATR/Gordon tipo IV, iniciándose tratamiento con hidroclorotiazida, consiguiendo una evolución adecuada, sin confirmación genética. 3 años más tarde, presenta segundo episodio de similares características. Se añade enalapril y amlodipino. Sin embargo, por persistencia de consumo de C3, se realizó biopsia renal, diagnosticándose glomerulopatía C3. Durante el seguimiento, se observó la presencia de hipocitraturia e índice litógeno elevado (no nefrocalcinosis/litiasis) lo que ha obligado a mantener tratamiento con citrato potásico. Se ha conseguido la retirada progresiva de los antihipertensivos hasta omitirlos, así como de la hidroclorotiazida por normalización de la calciuria. Actualmente presenta daño tubular con resolución parcial y empeoramiento de la función renal (TFGe 50-70ml/min/1.73m²), llamando la atención la persistencia de hipomagnesemia, hipovitaminosis D, sin proteinuria ni hematuria, manteniéndose la GTK baja. Por todo ello, se decidió estudiar el exoma clínico, observándose una mutación en COL4A3 en homocigosis, que produce SA.

Conclusiones: Ante enfermedades clínicamente variables, se destaca la importancia de las pruebas genéticas ante diagnósticos inciertos, y en este caso, sin presentación clínica habitual (hasta un 40% de afectación ocular e hipoacusia neurosensorial en la infancia), enmascarada por síntomas y hallazgos analíticos que conducían a una patología completamente distinta. Una vez identificado el gen afectado es necesario un estudio de segregación familiar para determinar el patrón de herencia y poder ofrecer consejo genético, así como pronóstico y prevención de la progresión de la enfermedad.

144 NEFROPATÍAS ASOCIADAS A LA ALTERACIÓN DE LOS GENES COL4A3, 4 Y 5: MAPA GENÉTICO DE LA POBLACIÓN GALLEGA

N. CARRERA CACHAZA¹, M. GARCÍA MURIAS¹, JP. GAITÁN ROJAS¹, AM. BARCIA DE LA IGLESIA¹, GG. GRUPO DE TRABAJO E INVESTIGACIÓN GALGOM², J. CALVIÑO VARELA³, C. DÍAZ RODRÍGUEZ², MA. GARCÍA GONZÁLEZ²

¹NEFROCHUS. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA -COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO (SANTIAGO DE COMPOSTELA / ESPAÑA),²NEFROLOGÍA. SERGAS (GALICIA),³NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO LUCUS AUGUSTI (LUGO),⁴NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIOS DE SANTIAGO (SANTIAGO DE COMPOSTELA / ESPAÑA),⁵NEFROCHUS. FPGMX / INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA -COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO (SANTIAGO DE COMPOSTELA / ESPAÑA)

Introducción: Gracias a la implantación de la secuenciación masiva como herramienta de diagnóstico en la rutina asistencial, el espectro fenotípico asociado a la alteración de los genes del colágeno -COL4A3, 4 y 5- se ha ido ampliando. En la actualidad se sabe que, además de Síndrome de Alport o MFB, justifican un porcentaje significativo de casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria no filiada, síndrome nefrótico o enfermedad renal crónica/terminal no filiada.

Objetivos: Extraer individuos con mutaciones patogénicas o probablemente patogénicas (P/PP) en COL4A3, 4 y/o 5 de una cohorte general de pacientes remitidos para estudio genético en el contexto del sistema de salud gallego. Caracterizar las mutaciones, analizar familiares e iniciar la recopilación de datos clínicos para realizar estudios de correlación genotipo-fenotipo.

Material y métodos: Se analizó una cohorte de pacientes con sospecha de enfermedad renal hereditaria y otra cohorte de pacientes aparentemente libres de enfermedad renal. Ambas fueron analizadas mediante NGS. Se identificaron pacientes portadores de mutaciones P/PP en los genes COL4A3, 4 y/o 5. Se realizó una caracterización de las variantes genéticas identificadas.

Resultados: En la cohorte de pacientes con sospecha de enfermedad renal hereditaria identificamos 162 probandos con mutaciones P/PP en los genes COL4A3-5. En concreto: 119 pacientes portan una variante P/PP en COL4A3 o COL4A4; 11 pacientes portan dos variantes P/PP en COL4A3 o COL4A4 (bialélicas); 32 individuos portan una variante P/PP en COL4A5, de los cuales 19 son mujeres. De los 162 probandos, únicamente 76 tenían una sospecha clara de nefropatía asociada a los genes del colágeno. El resto de los pacientes tenían una sospecha clínica diferente, incluyendo otras patologías glomerulares o enfermedad glomerular, tubular o quística no filiadas, por lo que el estudio genético condujo a una reclasificación de los pacientes. Adicionalmente se analizaron 234 familiares remitidos para estudio de portadores y co-segregación, de los cuales 109 resultaron ser portadores las variantes identificadas en los probandos. Todas las variantes co-segregaron con la enfermedad en las familias estudiadas. En la cohorte de población libre de enfermedad renal se identificaron 13 individuos portadores de variantes P/PP en los genes COL4A3-5.

Conclusiones: En este trabajo presentamos la fase inicial de un estudio que pretende profundizar en las correlaciones genotipo/fenotipo que se establecen en las nefropatías asociadas a los genes del colágeno, cuyos resultados contribuirán a incrementar el conocimiento sobre el espectro fenotípico asociado a la alteración de estos genes. Dada la enorme variabilidad fenotípica asociada a estos genes, los estudios genéticos se presentan como una herramienta fundamental para el correcto diagnóstico de los pacientes.