

Síndrome orofaciodigital tipo I: en el diagnóstico diferencial de la poliquistosis renal autosómica dominante, a propósito de 3 casos

Oral-facio-digital syndrome type I: In the differential diagnosis of autosomic dominant polycystic kidney disease, about three cases

Sr. Director:

Presentamos 3 pacientes con sospecha clínica de poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)¹, pero con la colaboración del grupo UMERH-RM se consiguió el diagnóstico correcto de síndrome orofaciodigital tipo I (SOFDI).

Caso 1. Mujer de 25 años con antecedentes personales de déficit cognitivo e intervenciones quirúrgicas de prognatismo, maloclusión abierta anterior con extracción de 2 caninos supernumerarios y otras piezas dentarias, fibromas y frenillos en la lengua. Se deriva a nefrología por hipertensión, filtrado glomerular (FG) de 61 ml/min y ecografía renal: riñón derecho de 11 cm e izquierdo de 12,4 cm, múltiples quistes corticomedulares e hígado con pequeños quistes, compatible con PQRAD. En ecografía realizada 5 años antes, no había quistes renales y los riñones medían 10,3 y 10,8 cm.

A la exploración física: acné miliar, fisuras palpebrales inclinadas, hipoplasia de alas nasales, apiñamiento dental, prognatismo, clino-braquidactilia en manos y pies y *hallux valgus*.

En la resonancia magnética (RM) cerebral se identificó agenesia de cuerpo calloso e hipoplasia del vermis cerebeloso.

En el estudio genético, hallazgo de variante patogénica *de novo* por delección en exón 12: c.1193..1196delAATC (p.Q398LfsX1) en gen *OFD1*, dando lugar a proteína truncada, descrita previamente asociada al SOFDI.

Caso 2. Mujer de 32 años con enfermedad renal crónica y FG de 47 ml/min, en contexto de abuso de antiinflamatorios no esteroideos por hernia discal. Intervenida en la infancia de frenillos gingivales accesorios y extracción de piezas dentarias supernumerarias por maloclusión.

Tras derivarse a nefrología en 2015, se objetivan riñones poliquísticos en la ecografía: riñón derecho de 13 cm e izquierdo de 13,4 cm, sin alteraciones en hígado, bazo o páncreas.

Antecedentes familiares: madre trasplantada renal por consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos por artritis reumatoide. El resto de familiares (padre, hermana, hijo e hija) con función renal normal. Todos se realizaron ecografía con riñones de tamaño normal y sin quistes.

A la exploración física: fisura del labio superior, micrognatia, paladar ojival y lengua lobulada y braqui-clinodactilia con marcada diferencia de tamaño entre ambas manos.

En el seguimiento apareció hipertensión y rápido deterioro del FG: 37 ml/min a los 6 meses y FG: 30 ml/min al año. En nueva ecografía, aumento de tamaño renal (derecho de 14,7 e izquierdo de 15,1 cm). Diagnosticada clínicamente como PQRAD *de novo*, rápida progresadora y candidata a tolvaptán. Se solicitó RM cerebral y facial, por vértigos y cefaleas, sin encontrar anomalías. Actualmente tiene 37 años y FG: 14 ml/min.

El estudio de secuenciación masiva por *Next Generation Sequencing* (NGS) de enfermedades raras renales identificó variante patogénica en exón 2 del gen *OFD1*: c.71dup, (p.Try24*), no descrita previamente, dando lugar a una proteína truncada; cambiando el diagnóstico de PQRAD por el de SOFDI. El estudio familiar confirmó la misma variante en su hija, descartándola en el resto de familiares.

Caso 3. Mujer de 12 años, hija del caso 2. Sin antecedentes de interés, salvo la extracción de un canino supernumerario a los 6 años. En la exploración física: frenillo accesorio y manos con braquidactilia y clinodactilia (como su madre, aunque en menor grado de afectación) (fig. 1). En la ecografía los riñones fueron de tamaño normal y sin quistes.

El SOFDI (OMIN #311200; ORPHA 2750) es una ciliopatía², con una prevalencia: 1/50.000-1/250.000 en recién nacidos vivos.



Figura 1 – Comparación de las manos entre caso 2 (madre) y caso 3 (hija). En la madre (izquierda) observamos braquidactilia y clinodactilia, mientras que en la hija (derecha) están presentes en menor medida.

Tabla 1 – Principales características clínicas y seguimiento

	Clínica más frecuente	Seguimiento
Rasgos faciales	Telecantho (ojos muy separados) Micrognathia Fisuras palpebrales inclinadas Hipoplasia alas de la nariz Labio leporino medio	Exploración física detallada Reconstrucción de las dismorfias faciales por cirugía maxilofacial
Cavidad oral	Hendiduras en paladar duro y blando Lengua lobulada Nódulos linguales Anquiloglosia (por frenillo lingual corto) Frenillos gingivales accesorios Exceso o Falta de dientes Maloclusión dentaria	Exploración física detallada En niños con alteración del paladar, anualmente: -Audiometría -Examen del habla -Control odontológico (extracción piezas dentarias y ortodoncia)
Alteraciones digitales	Braquidactilia Sindactilia Clinodactilia del quinto dedo Duplicidad del dedo gordo (<i>hallux</i>) Polidactilia preaxial o postaxial	Exploración física detallada - Radiografía de manos: descartar mineralización irregular (finas radiotrasparencias reticulares y espículas en falanges)
Renal	Enfermedad renal poliquística Enfermedad renal crónica Hipertensión arterial	En mayores de 10 años, anualmente: -Analítica con FG -Control de tensión arterial -Ecografía abdominal
Sistema nervioso central	Discapacidad intelectual (suele asociarse con anomalías cerebrales) Quistes intracerebrales Agenesia del cuerpo calloso con o sin malformación de Dandy-Walker Agenesia del cerebelo	Medir capacidad intelectual Valoración del desarrollo y de la conducta RMN cerebral Controlar por neurología convulsiones si aparecen
Otros	Acné miliar en cabeza y manos	Valoración por dermatología (tretinoína tópica para acné) Audiometría y logopedia
Genética	Hipoacusia por otitis de repetición Quistes en hígado, páncreas, ovarios (solo en caso de poliquistosis renal) Herencia: dominante ligada al X Letalidad en varones en gestación	Ecografía abdominal anual (junto con búsqueda de quistes renales) Si caso índice con mutación patogénica: -Estudio genético a todas las parientes femeninas (incluso asintomáticas)

En 1998 De Conciliis³ identificó como causa al gen *OFD1* en el cromosoma X, que codifica proteína de 1.011 aminoácidos, expresada en centrosoma y cuerpo basal de los cilios primarios⁴. En el SOFDI se altera el proceso de embriogénesis causando dismorfias y quistes renales. Existen hasta 18 tipos de síndrome orofaciocdigital, pero el tipo I es el más frecuente⁵.

Hasta el 75% de variantes patogénicas del gen *OFD1* son esporádicas o *de novo*. En los casos familiares, el patrón de herencia es dominante ligado al cromosoma X, siendo letal en hombres afectados durante la gestación⁶, por lo que se transmitiría de madres a hijas.

El diagnóstico clínico de sospecha del SOFDI se establece tras el nacimiento por las dismorfias orofaciales y digitales; o en adultos por asociarse riñones poliquísticos (tabla 1)⁷. Se recomienda control anual de tensión arterial, función renal y ecografía abdominal porque en el 50%, o hasta en la mayoría de mujeres según otros autores⁶, aparecen riñones poliquísticos⁸ y puede ser la única manifestación.

Debido a su gran variabilidad fenotípica, se precisa confirmación genética. Los paneles por NGS de enfermedad renal quística, que en el 80% identifican la causa molecular, son la prueba de elección⁹.

En conclusión, todas las mujeres con SOFDI deben ser seguidas anualmente por nefrología, porque pueden desarrollar riñones poliquísticos y enfermedad renal crónica

progresiva, que condiciona su pronóstico¹⁰. El SOFDI nos plantea el diagnóstico diferencial con la PQRAD, siendo clave la búsqueda de dismorfias orofaciales y digitales en la exploración física.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no ha habido conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 4:95-105.
- Bettencourt-Dias M, Hildebrandt F, Pellman D, Woods G, Godinho SA. Centrosomes and cilia in human disease. *Trends Genet*. 2011;27:307-15.
- De Conciliis L, Marchitello A, Wapenaar MC, Borsani G, Giglio S, Mariani M, et al. Characterization of *Cxor5* (71-7A), a novel human cDNA mapping to Xp22 and encoding a protein containing coiled-coil alpha-helical domains. *Genomics*. 1998;51:243-50.

4. Ferrante MI, Zullo A, Barra A, Bimonte S, Messaddeq N, Studer M, et al. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat Genet.* 2006;38:112-7.
5. Gurrieri F, Franco B, Toriello H, Neri G. Oral-facial-digital syndromes: Review and diagnostic guidelines. *Am J Med Genet.* 2007;143A:3314-23.
6. Chetty-John S, Piwnica-Worms K, Bryant J, Bernardini I, Fischer RE, Heller T, et al. Fibrocystic disease of liver and pancreas; under-recognized features of the X-linked ciliopathy oral-facial-digital syndrome type 1 (OFD I). *Am J Med Genet.* 2010;152A:2640-5.
7. Franco B, Thauvin-Robinet C. Update on oral-facial-digital syndromes (OFDS). *Cilia.* 2016;5:12.
8. Bisschoff JJ, Zeschnigk C, Horn D, Wellek B, Rieß A, Wessels M, et al. Novel mutations including deletions of the entire OFD1 gene in 30 families with type 1 orofaciocigital syndrome: a study of the extensive clinical variability. *Hum Mutat.* 2013;34:237-47.
9. Thauvin-Robinet C, Franco B, Saugier-veber P, Aral B, Gigot N, Donzel A, et al. Genomic deletions of OFD1 account for 23% of oral-facial-digital type 1 syndrome after negative DNA sequencing. *Hum Mutat.* 2009;30:E320-9.
10. Saal S, Faivre L, Aral B, Gigot N, Toutain A, van Maldergem L, et al. Renal insufficiency, a frequent complication with age in oral-facial-digital syndrome type I. *Clin Genet.* 2010;77:258-65.

^a Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

^c Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^e Centro de Bioquímica y Genética Clínica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^f Sección Nefropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^g Sección Nefropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

^h Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria-IMIB, Universidad de Murcia (Murcia). CIBERER-ISCI, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victormj80@gmail.com
(V. Martínez Jiménez).

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.03.012>

Víctor Martínez Jiménez^{a,*}, Pedro Pablo Ortuño López^a, Susana Roca Meroño^b, Lidia Rodríguez Peña^c, Isabel Galán Carrillo^d, Lilibian Galbis Martínez^e, Fernanda Ramos Carrasco^d, Juan Alberto Piñero Hernández^f, Juan David González Rodríguez^g, Encarnación Guillén Navarro^{c,h}
y Unidad Multidisciplinar de Enfermedades Renales Hereditarias de la Región de Murcia (UMERH-RM)

Hipertensión portal y hemorragia digestiva en un paciente trasplantado renal con síndrome de Alström

Portal hypertension and gastrointestinal bleeding in a kidney transplant patient with Alström syndrome

Sr. Director:

El síndrome de Alström (ALMS) es una muy rara enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que puede afectar a varios órganos, entre ellos el riñón, y ser causa de insuficiencia renal terminal. Es considerado una ciliopatía por mutaciones en el gen *ALMS1* (localizado en el cromosoma 2p13), y los primeros síntomas aparecen en la infancia¹.

La esperanza de vida raramente excede los 50 años. La distrofia de fotorreceptores está presente en el 100% de los casos, llevando a una ceguera precoz. También puede haber pérdida de audición neurosensorial, obesidad troncular, diabetes mellitus tipo II (DM II), acantosis nigricans, hipertrigliceridemia que puede causar pancreatitis aguda, hipogonadismo, ovarios

poliquísticos, hipotiroidismo, corta estatura, miocardiopatía dilatada, insuficiencia renal, fallo pulmonar, etc.¹⁻³.

El diagnóstico del ALMS es confirmado con un test genético, aunque este suele ser frecuentemente clínico utilizando los criterios mayores y menores de Marshall específicos para la edad^{1,2}, dado el elevado coste económico de este estudio y al limitado número de centros donde puede realizarse⁴.

Presentamos el caso de un varón de 56 años afectado por el ALMS (un criterio mayor: retinitis pigmentaria y 4 criterios menores: DM II, insuficiencia renal crónica, hipogonadismo e hipertrigliceridemia. Otros datos de apoyo: alteraciones dentarias, cuello grueso y corto, hipertrofia de manos y rampas generalizadas) que inicia hemodiálisis en septiembre del 2017, y es trasplantado de riñón al cabo de un año. Se le administra triple terapia inmunosupresora con tacrolimus,