

# Enfermedad renal poliquística en paciente con síndrome orofaciodigital tipo 1 de diagnóstico tardío

Elena Moreno Méndez, Libia P. Estupiñán Perico, Carmen Grande Cabrerizo, José L. Rocha Castilla

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2022;14(1):86-87

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

El síndrome orofaciodigital tipo 1 (SOFD1) es una entidad rara perteneciente al grupo de ciliopatías cuya clínica cardinal consiste en malformaciones craneofaciales, orales y digitales con patrón de herencia autosómico dominante ligado al cromosoma X, con una mortalidad prenatal prácticamente total en hombres. Se ha estimado una asociación a enfermedad renal poliquística (ERPQ) en el 15-50% de los pacientes con SOFD1.

Mujer de 46 años remitida para estudio de enfermedad renal de 5 años de evolución y presencia de quistes renales. Entre sus antecedentes clínicos se identifican múltiples anomalías con escasa repercusión clínica y que se habían estudiado de forma independiente: lengua bífida, paladar hendido, agenesia de cuerpo caloso, colpocefalia, asimetría ciliar, granuloma eosinófilo frontal, braquidactilia, *hallux valgus* y dedo en martillo de pie derecho. No presentaba antecedentes familiares de interés. El estudio genético detectó mutación de cambio de sentido c.632T>C; p.Leu211Pro en el gen *OFD1*, interpretada como variante de significado incierto que, dada las características fenotípicas, se consideró como *SOFD1 de novo*.

El SOFD1 debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de poliquistosis renal en mujeres jóvenes sin antecedentes familiares y con alteraciones fenotípicas.

**Palabras clave:** Síndrome orofaciodigital tipo 1 (SOFD1). Enfermedad renal poliquística (ERPQ). Enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

## INTRODUCCIÓN

El síndrome orofaciodigital tipo 1 (SOFD1) es una enfermedad congénita rara consistente en malformaciones craneofaciales, orales y digitales debido a una mutación del gen *Cxorf5* (*OFD1*)<sup>1</sup>. Este gen codifica una proteína localizada en los centrosomas y cuerpos basales de cilios primarios. Aunque se hereda de forma autosómica dominante ligada al cromosoma X con mortalidad prenatal en hombres prácticamente total, en el 75% de los pacientes ocurre de forma esporádica<sup>2</sup>. Se estima una incidencia de 1/50.000-1/150.000 de los recién nacidos vivos<sup>2</sup> y se han registrado otras anomalías, como afectación del sistema nervioso central y formación de quistes a nivel renal, pancreático o hepático y vía biliar<sup>1</sup>.

La afectación renal consiste principalmente en formación de quistes, que aparecen en el 15-50% de los pacientes con OFD1<sup>3</sup>. Macroscópicamente, los riñones pueden ser de tamaño normal o aumentado, con quistes generalmente inferiores a 1 cm de diámetro.

La aparición de quistes renales y progresión a ERCT suele darse en la segunda y tercera décadas de la vida, respectivamente, si bien la edad es altamente variable, aun en mujeres pertenecientes a la misma familia<sup>4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años remitida por alteración de parámetros de función renal de 5 años de evolución con filtrado glomerular estimado por el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y estudio de orina con proteinuria no nefrótica. Entre sus antecedentes clínicos se identifican múltiples anomalías con escasa repercusión clínica y que se habían estudiado de forma independiente: lengua bífida, paladar hendido, agenesia de cuerpo caloso, colpocefalia y asimetría ciliar, granuloma eosinófilo frontal, braquidactilia, *hallux valgus* y dedo en martillo de pie derecho. No presentaba antecedentes familiares de interés. Las pruebas de imagen mostraban riñones aumentados de tamaño cuyo parénquima estaba prácticamente

**Correspondencia:** Elena Moreno Méndez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.

elena.mor.mdz@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

sustituido por múltiples quistes (riñón derecho: 14,7 x 6,7 x 6,1 cm; riñón izquierdo: 7 x 5,7 x 13,8 cm), sin afectación hepática (fig. 1). Ante las alteraciones morfológicas y la presencia de poliquistosis renal (PQR) se solicitó estudio genético con resultado de mutación en el gen *OFD1*, concretamente una variante de cambio de sentido c.632T>C; p.Leu211Pro. Aunque no ha sido registrada previamente en la literatura la consideramos como variante patogénica, dadas las características fenotípicas, y concluimos que se trata de un caso nuevo de SOFD1.

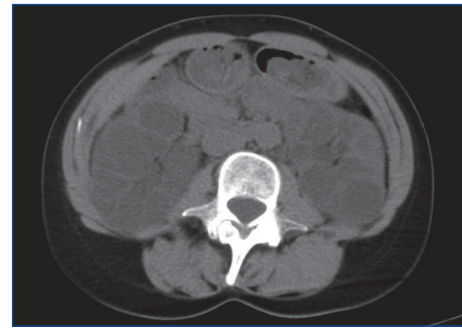
## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enfermedad renal poliquística (ERPQ) es un hallazgo común en SOFD1, con alta probabilidad de desarrollar enfermedad renal crónica terminal (ERCT), si bien se desconoce la frecuencia y la incidencia real.

Saal et al. examinaron una cohorte de 34 mujeres con SOFD1; 12 (35%) presentaron ERPQ, el 69% si solo se consideraba en adultos con diagnóstico en una media de edad de 29 años. No encontraron correlación entre fenotipo y genotipo ni asociación clínica predictiva con daño renal<sup>3</sup>. Un estudio realizado por Prattichizzo et al. mostró que la ERPQ está presente en el 16% de los pacientes menores de 18 años y en el 63% de los pacientes mayores de 18 años<sup>5</sup>.

Respecto al desarrollo de ERCT, Saal et al. registraron una mediana de edad de 34 años y la probabilidad de desarrollar fallo renal era mayor al 50% a los 36 años<sup>3</sup>. Sin embargo, la ERCT se ha registrado en la literatura en un rango de 11 a 70 años y los quistes a veces solo se descubren una vez detectada la caída del filtrado glomerular<sup>6</sup>.

La edad de expresión de la enfermedad renal es altamente variable aun dentro de la misma familia, en función del grado de activación o inactivación de los cromosomas X afectados y de la proteína resultante de la variante genética<sup>7</sup>.



**Figura 1. Poliquistosis renal bilateral.**  
 Riñón derecho: 14,7 cm. Riñón izquierdo: 13,8 cm.

Se sugiere que el mecanismo de daño renal es debido a disfunción ciliar, la cual contribuye a incremento de acúmulo intracelular de AMPc y activación de *mammalian target of rapamycin* (mTOR)<sup>8</sup>; por tanto, algunos estudios sugieren un tratamiento similar al de la poliquistosis renal autosómica dominante, con empleo de antagonistas del receptor vasopresina 2 o incluso inhibidores de mTOR<sup>9,10</sup>.

El diagnóstico diferencial debería establecerse principalmente con la poliquistosis renal autosómica dominante o recesiva, esclerosis tuberosa y enfermedad de Von Hippel-Lindau<sup>2</sup>.

El SOFD1 es una entidad rara que puede cursar con escasa expresividad clínica y dificultad para el diagnóstico en edades tempranas. Debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de poliquistosis renal en mujeres jóvenes sin antecedentes familiares y con alteraciones fenotípicas.

## Conflicto de intereses

Los Dres. Elena Moreno Méndez, Libia P. Estupiñán Perico, Carmen Grande Cabrerizo y José L. Rocha Castilla declaran que no tienen conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Woolf AS, Feather S, Bingham C. Recent insights into kidney diseases associated with glomerular cysts. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:229-35.
2. Sharma S, Kalish JM, Goldberg EM, Reynoso FJ, Pradhan M. An Atypical Presentation of a Male with Oral-Facial-Digital Syndrome Type 1 Related Ciliopathy. *Case Rep Nephrol.* 2016;2016:3181676. doi: 10.1155/2016/3181676.
3. 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.
4. Salinas CF, Pai GS, Vera CL, Milutinovic J, et al. Variability of expression of the orofacioldigital syndrome type I in black females: sex cases. *Am J Med Genet.* 1991;15:574-82.
5. C. Prattichizzo, Macca M, Novelli V, Giorgio G, Barra A, Franco B. Mutational spectrum of the oral-facial-digital type I syndrome: a study on a large collection of patients. *Human Mutation.* 2008;29:1237-46.
6. Toprak O, Uzun A, Cirit M, et al. Oral-facial-digital syndrome type 1, Caroli's disease and cystic renal disease. *Nephrol Dial Transplantation.* 2006;21:1705-9.
7. Toriello HV, Franco B. Oral-Facial-Digital Syndrome Type I. *GeneReviews* (2013). 2002 Jul 24 [updated 2016 Aug 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJJ, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PMID: 20301367.
8. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: A Hepatorenal Fibrocystic Disorder with Pleiotropic Effects. *Pediatrics.* 2014;134:833-45.
9. Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Cleve Clin J Med.* 2009;76:97-104.
10. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:5466-71.