



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

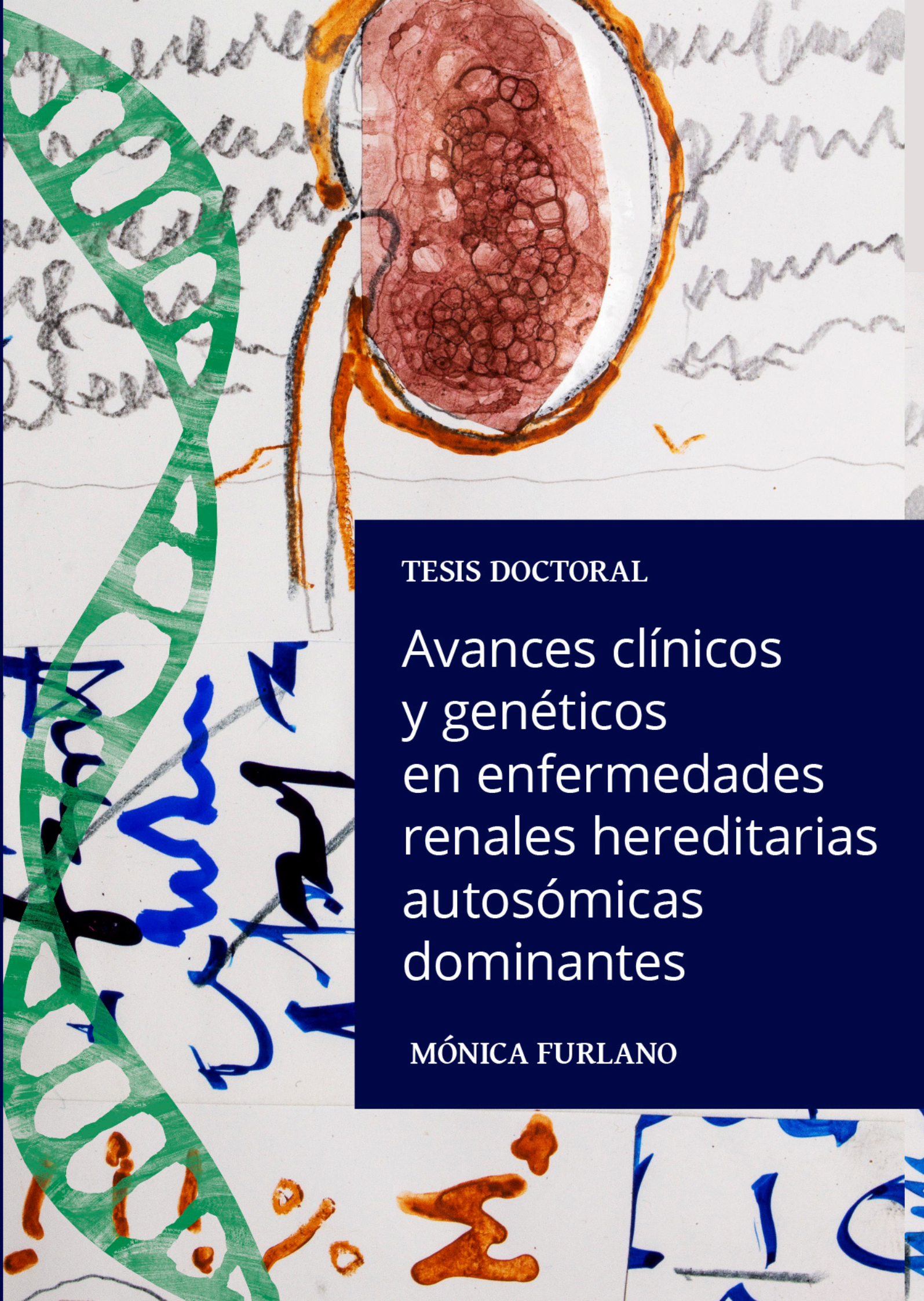
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Avances clínicos y genéticos en enfermedades
renales hereditarias autosómicas dominantes

MÓNICA FURLANO

TESIS DOCTORAL



TESIS DOCTORAL

Avances clínicos
y genéticos
en enfermedades
renales hereditarias
autosómicas
dominantes

MÓNICA FURLANO

Avances clínicos y genéticos en enfermedades renales hereditarias autosómicas dominantes

TESIS DOCTORAL

presentada por Mónica Furlano



Dra. Roser Torra Balcells
Directora de la tesis

Dra. Elisabet Ars Criach
Directora de la tesis

Dr. José Aurelio Ballarín Castan*
(Tutor hasta 2019)

Dra. Susan Webb Youdale
Tutora

**Programa de doctorado en Medicina
Departamento de Medicina**

Barcelona, Septiembre de 2020

***A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar,
pero el mar sería menos si le faltara esa gota***

Madre Teresa de Calcuta

AGRADECIMIENTOS

Cuando uno empieza a escribir los agradecimientos de la tesis, toma noción realmente de que este desafío se termina de verdad. Han sido 5 años de intenso trabajo, de mucho autoaprendizaje, de mucho estudio y de haber descubierto a muchas personas que me han ayudado a cumplir con los objetivos, por eso quiero dedicarles estas primeras páginas.

Los protagonistas de esta tesis son los **pacientes**, sin lugar a dudas. Sin la predisposición y colaboración de ellos, esta tesis no hubiera sido posible. Porque cuando hacemos un trabajo, intentamos aportar valor y que ese valor sea útil, especialmente cuando hay personas que por azar presentan enfermedades poco frecuentes y/o con pocos o nulos tratamientos. Gracias a todos los pacientes que han sido partícipes y me han acompañado durante el desarrollo de esta tesis, gracias a vuestra colaboración estamos ayudando a muchas personas en situaciones similares.

A mis directoras de tesis, la **Dra. Roser Torra** y la **Dra. Elisabet Ars**, por su gran compromiso, esfuerzo y paciencia para que esta tesis salga adelante. Después de 5 años trabajando juntas en este proyecto, siento que he pasado más horas con ustedes que con mi familia, así que podría decir que son casi como de mi familia. Gracias por compartir todo lo que saben sobre las enfermedades renales hereditarias y además, lo que saben de la vida. Gracias por las risas y por los buenos momentos, gracias por lo bien que lo pasamos en el viaje a New Orleans. Gracias por vuestros consejos para llevar a cabo una tesis cuando Victoria apareció en mi vida. **Roser**, gracias por tu buena onda, por tu practicidad, por tu infinita paciencia conmigo, por hacerme ver la luz cuando se me acerca la oscuridad, por la confianza que has depositado en mí durante todos estos años, gracias por ocuparte en mejorar mi situación laboral desde los inicios y por darme la oportunidad de estar trabajando contigo en la Unidad de Enfermedades Renales Hereditarias. **Elisabet**, gracias por tu gran profesionalidad, por tu sinceridad absoluta, por tu forma de hacer las cosas de un modo *gourmet* estilo *Guía Michelin*, por tu infinita paciencia con esta médico entrando en el mundo de la genética, gracias por escuchar y por dar buenos consejos cuando parece que todo se derrumba, gracias por tener tiempo para ayudarme cuando lo necesito y gracias por enseñarme a hacer las cosas de un modo ordenado e interesante.

A **J.A. Ballarin**, porque sutilmente me obligó a empezar esta tesis. Gracias por creer y confiar en mí, por darme libertad para hacer las cosas y por tu cercanía, por tu saber escuchar. Gracias por aceptar ser el tutor durante la primera parte de esta tesis. A **Susan Webb**, gracias por aceptar ser la tutora al final de esta tesis y por ayudarme con la toda la burocracia académica.

A **Juan Carlos Picena**, por que le admiro y es quien me ha iniciado en el mundo de la investigación mientras estudiaba medicina, en la Universidad Nacional de Rosario (Argentina). Recuerdo con mucho cariño, nuestras tardes en el laboratorio de Biología, trabajando con ratas espontáneamente diabéticas. No sólo ha sido una fuente de inspiración universitaria sino también de saber vivir, de viajar, de aprender de ópera y lectura.

A todos los que trabajan en el laboratorio de genética y biología molecular de la Fundación Puigvert, especialmente a **Patricia Ruiz y Laura Lorente** por su responsabilidad, por estar pendiente y cuidar de todos los DNA, por avisarme cuando salían resultados o llegaban nuevas muestras. Ambas han sido un pilar fundamental de esta tesis. A **Gemma Bullich**, porque ha estado en los inicios de esta tesis y ha sido quien se ha mirado con detalle la mayoría de los resultados genéticos de esta tesis, gracias por su responsabilidad y por brindarme ánimos cuando lo necesitaba. Gracias a **Marc Pybus**, que apareció en la mitad y final de esta tesis, gracias por la practicidad, por hacernos las cosas más fáciles, por modernizarnos a nivel bioinformático y su buena predisposición a los cambios. A **Elena Guillem** y a **Andrea Domingo**, gracias para ayudarme a resolver pequeños conflictos informáticos, de burocracia y por compartir tiempo en el laboratorio. Gracias a todos los que han pasado por el viejo y nuevo laboratorio, de todos he aprendido algo y forman parte de esta etapa de mi vida.

A **Luz San Miguel, Judith Ballart y Cris Canal**, por estar siempre de buen humor, por hacerme reír, darme ánimos cuando más lo necesito, por ser muy buenas compañeras y responsables en su trabajo que también es mi trabajo.

A **Ana Matamala**, gracias por ser la mejor gestora de casos, por tu buena predisposición y compromiso con nuestros pacientes, gracias por hacer que todas las interconsultas lleguen a destino y sean parte de esta tesis.

A todos los médicos y profesionales que nos han enviado muestras de DNA e información clínica, hemos intercambiado miles de emails y llamadas por teléfono. Especialmente quiero agradecer a **Victor Martínez** de Arrixaca, gracias por tu infinita paciencia, por responder a todos mis emails, todas mis peticiones, todos mis whatsApps, por colaborar con tantas muestras de pacientes con hematurias familiares. Ha sido un placer trabajar juntos y estoy segura que seguiremos colaborando durante mucho tiempo.

A **Gemma Ariceta**, por confiar en mi trabajo, por insistir en que termine esta tesis y por haberme propuesto hacer la tesis con su equipo mientras estaba en el *Institut des maladies génétiques Imagine* - Hospital Necker de París. Esa oportunidad me ha dado la fuerza para tomar la iniciativa y comenzar mi camino al doctorado.

A todos los **residentes de nefrología de la Fundació Puigvert** que ha visto pasar este tesis desde el inicio a su fin, gracias por ser fuente de inspiración, por enseñarme a hacer las cosas un poco mejor cada día, por darme la oportunidad de explicarles el mundo de “*las hereditarias*” y por todos los mensajes y frases de ánimos.

A todo el equipo de **Radiología de la Fundació Puigvert**, gracias por su buena predisposición y colaboración en el estudio de pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante, especialmente a **Teresa Martí** que ha participado al comienzo de esta tesis y a **Jonathan Hernandez** que ha continuado con el trabajo.

A todo el equipo de **Anatomía Patológica de la Fundació Puigvert**, especialmente **Yolanda Arce**, gracias por colaborar en esta tesis, gracias por ayudarme a localizar pacientes con biopsias renales con alteraciones de la membrana basal o diagnóstico de síndrome de Alport.

A todo el equipo de **DER de la Fundació Puigvert**, gracias **Montse Díaz, Jordi Bover, Patricia Fernandez-Llama, Helena Marco, Nadia Ayasreh y Francesca Calero**, gracias por todo vuestro apoyo, sabiduría, consejos, horas de risa y ánimos para poder terminar el doctorado.

A todo el equipo de **Diálisis de la Fundació Puigvert**, gracias por dejarme ser parte de esta pequeña gran familia. Durante los años que ha durado esta tesis he tenido la oportunidad de compartir con todos ustedes muchas horas de trabajo, llantos y alegrías, gracias por todos los consejos y frases de ánimo.

A todo el equipo de **Transplante de la Fundació Puigvert**, gracias por vuestra gran colaboración en el estudio de las enfermedades renales hereditarias, por detectar casos familiares en las consultas pre-traplante, gracias por darme la oportunidad de haber sido parte de vuestro equipo durante varios meses mientras avanzaba en esta tesis.

A **Luis Guirado**, gracias por la paciencia y por confiar en mí para ser parte de la Unidad de Enfermedades Renales Hereditarias de la Fundació Puigvert.

A los estadísticos, **Ignasi Guix** por la ayuda inicial en el análisis de los datos y a **Ferran Torres** gracias por la ayuda al final de esta tesis, por darle forma y sentido a todas las horas de recogida de datos.

A todo el equipo multidisciplinar de enfermedades minoritarias del Hospital de Sant Pau-Fundació Puigvert, por su gran colaboración en estudio de global de los pacientes que forman parte de esta tesis, especialmente a **Jaume Crespi** del Servicio de Oftalmología y a **María del Prado Venegas** del Servicio de Otorrinolaringología en su colaboración para el estudio de síndrome de Alport.

A **Nuria Viñolas**, gracias por saber estar, por ser tan resolutiva cuando te pedimos cosas a último momento. A **LLuisa Pouza** por ayudarme con la edición de esta tesis y a todo el equipo de secretaria por su buena predisposición para ayudarnos.

A **Ricard Pellejero**, por sus ganas de ayudar, por todas las búsquedas bibliográficas, por estar pendiente de todo lo nuevo que sale en enfermedades renales hereditarias, gracias por enviarme artículos cuando los necesitaba *last minute*.

A **Alda Tufro**, nos conocimos durante mi estancia en París, justo cuando estaba por comenzar mi tesis, gracias por los buenos consejos en investigación, por estar pendiente de los avances de este proyecto y por demostrarme que se puede hacer de todo un poco, además de investigar.

A **Georgette A.** y **M. Eugenia L.**, durante los 3 primeros años de esta tesis, hemos compartido cada uno de los avances, miedos, dudas, preocupaciones y alegrías sobre el tema. Gracias a las dos por ayudar a darme cuenta, que con este proyecto, no sólo estaba ayudando a una persona, sino a muchos pacientes al mismo tiempo. Esa frase ha sido clave para seguir en este sinuoso camino de la vida, la medicina y el doctorado.

A **Dimitri U.**, gracias por insistir en que focalizarse en lo que uno sabe hacer, aumenta nuestro valor y aporta mayor valor a los demás. Tus frases son siempre inspiradoras y me han dado la fuerza necesaria cuando más lo necesitaba.

A "**los Dorigo**", gracias por todas las frases de ánimo y por dejarme ser parte de su familia. **Cocó**, gracias por saber escuchar y estar presente en todo momento, gracias por acompañarme desde hace más de 20 años en todas mis aventuras y desventuras! Sos un ejemplo de persona y profesional, te admiro mucho. **Andrés y Álvaro**, gracias por aceptar ser parte de esta tesis desde la mirada del dibujo y el diseño, por haber captado la esencia de estas enfermedades y haber puesto todo vuestro potencial creativo para diseñar la tapa y contratapa de este trabajo.

A **Nina y a Raúl Azar**, gracias por estar siempre. A veces la vida te pone en el camino seres indescriptiblemente maravillosos y hasta casi celestiales, no hay explicación, así son ellos. Gracias por abrirme la puerta de vuestra casa y vuestras vidas. **Raúl**, gracias por enseñarme a ser médico desde antes de serlo, por hacer fácil lo complejo, por confiar en mí y por hacer que cada día sea mejor médico y persona. **Nina**, gracias por creer en mí, gracias por las horas de risas, llantos y catarsis telefónicas, gracias por acordarte de todo lo que ha pasado por mi vida y ayudarme a recordarlo cuando me lo olvido, gracias por tener respuestas para todo y por tu inagotable optimismo. Gracias infinitamente por dejarme ser parte de la familia Azar y por vuestro amor incondicional.

A **Maria H.**, gracias por cuidar de Victoria mejor que yo mientras estaba terminando de redactar esta tesis, por tú paciencia y por saber estar. Al grupo de whatsapp "**chicas Victoria**", gracias por la predisposición para cuidar de Victoria mientras escribía esta tesis. Ella se lo ha pasado genial sin lugar a dudas.

A todos mis amigos de acá y de allá, de Europa y de Argentina, gracias por vuestra comprensión, paciencia, horas de charlas y intercambios de opiniones. Especialmente gracias a **Martín, Ivana, Katka, Zully, Jessica, Cris A, Cris C, Ángela, Angelika y a mis incondicionales "Pobres vagas"**.

A las **sociedades de nefrología (SOCANE, SEN, EDTA y ASN)**, gracias por haberme dado la oportunidad de mostrar parte de mis resultados en vuestros congresos y obtener comentarios interesantes para profundizar en el estudio de esta tesis. Quiero agradecer a todos los que han financiado la posibilidad de asistir a esos congresos.

Todo lo que hacemos en la vida, no sería tan bueno ni tan grandioso si no pudiéramos compartirlo con las personas que más queremos y disfrutamos en cada uno de nuestros días, por eso quiero agradecer especialmente:

A **Toño**, gracias por hacerme reír, por el apoyo incondicional, por tu compañerismo, por la paciencia infinita durante todos estos años escuchándome hablar sobre esta tesis y los artículos, gracias por tanto amor. Gracias porque durante el camino a la realización de esta tesis, **Victoria** apareció en nuestras vidas, ya no me imagino una vida sin ella. Ella me ha dado la fuerza para optimizar el tiempo con esta tesis y poder disfrutar de más horas de juego.

A **Andrea**, porque me ha dado la oportunidad de aprender y crecer juntas en una parte de nuestras vidas que ninguna de las dos lo esperábamos; gracias por compartir nuestras ideas sobre el Treball de Recerca de Batxillerat y de esta tesis que culminan al mismo tiempo.

A mis **padres**, les quiero agradecer TODO lo que me han dado, gracias por el apoyo y esfuerzo incondicional, por enseñarme que una de las herencias más valiosas es la educación. Gracias por sus consejos, por dejarme hacer, por dejarme volar, por enseñarme a vivir con principios y valores, porque nunca nos ha faltado nada, por creer en todo lo que hago, gracias por todo lo que lucharon para que yo haya llegado hasta acá y sobre todo gracias por el amor incondicional.

A mi hermano **Juan Pablo**, gracias por apoyarme siempre en cada hazaña nueva que se me ha ocurrido emprender, por las risas y por cuidar de nuestros padres en mi ausencia.

A la familia **Peña**, gracias por todas las frases de ánimos y esperanza para poder terminar esta etapa de mi vida, gracias por abrirme las puertas de vuestra gran casa y ser parte de una gran familia.

A todos, muchísimas gracias por vuestro tiempo y por ayudarme a ser mejor persona cada día.

ABREVIATURAS Y ANGLICISMOS

AML	Angiomiolipomas
ACMG	<i>American Collage of Medical Genetics</i>
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
ARAI	Antoagonistas de los receptores de angiotensina II
c.DNA	DNA complementario
CAKUT	<i>Congenital anomalies of the kidney and urinary tract</i>
CET	Complejo esclerosis tuberosa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration</i>
COL4A3	Colágeno tipo IV cadena alfa 3
COL4A4	Colágeno tipo IV cadena alfa 4
COL4A5	Colágeno tipo IV cadena alfa 5
CRISP	<i>Consortium of Imaging Studies to Assess the progression of Polycystic Kidney Disease</i>
del	Delección
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERA-EDTA	<i>European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association</i>
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
ERC-G2	Enfermedad renal crónica grado 2
ERC-G3	Enfermedad renal crónica grado 3
ERC-G4	Enfermedad renal crónica grado 4
ERC-G5	Enfermedad renal crónica grado 5
ERH	Enfermedades renales hereditarias
FA-V	Fístulas arterio-venosas
FGe	Filtrado glomerular estimado
<i>frameshift</i>	Cambio de pauta de lectura
GESF	Glomerulosclerosis segmentaria y focal
HNB	Hipoacusia neurosensorial bilateral
HTA	Hipertensión arterial
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<i>indel</i>	Inserción/delección
<i>in-frame</i>	No altera la pauta de lectura
L, mL	Litro, mililitro
m,cm, ml	Metro, centímetro, milímetro
m ²	Metro cuadrado
MBG	Membrana basal glomerular
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NC1	Dominio no colágeno 1
NGS	<i>Next generation sequencing</i>

<i>nonsense</i>	Variante genética que crea un codón stop
PC1	Poliquistina 1
PC2	Poliquistina 2
PCR	Proteína C reactiva
PQRAD	Poliquistosis renal autosómica dominante
PQRAR	Poliquistosis renal autosómica recesiva
RM	Resonancia Magnética
RNA	Ácido ribonucleico
RP	Rápida progresión
SA	Síndrome de Alport
SAAD	Síndrome de Alport autosómico dominante
SAAR	Síndrome de Alport autosómico recesivo
SALX	Síndrome de Alport ligado al cromosoma X
<i>splicing</i>	Corte y empalme
SRAA	Sistema renina-angiotensina aldosterona
TC	Tomografía computarizada
TRS	Terapia renal sustitutiva
VRT	Volumen renal total
VUS	<i>Variant of uncertain significance</i>
WES	<i>Whole exome sequencing</i>
WGIKD/ERBP	<i>Working Group Inherited Kidney Diseases/European Renal Best Practice</i>
WGS	<i>Whole genome sequencing</i>

INDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	7
1. 1 Enfermedades renales hereditarias	9
1.1.1 Generalidades de las enfermedades renales hereditarias y avances en su diagnóstico genético.....	9
1.1.2 Patrones de herencia	12
1.1.3 Clasificación de las enfermedades renales hereditarias	14
1.1.4 Métodos utilizados para el diagnóstico genético	15
1.1.5 Clasificación de la patogenicidad de las variantes genéticas.....	18
1.1.6 Aplicaciones del diagnóstico genético.....	20
1.1.7 Asesoramiento genético.....	21
1.2 Poliquistosis renal autosómica dominante.....	22
1.2.1 Generalidades.....	22
1.2.2 Bases moleculares de la poliquistosis renal autosómica dominante	22
1.2.3 Variabilidad fenotípica de la poliquistosis renal autosómica dominante	25
1.2.4 Diagnóstico	26
1.2.5 Manifestaciones clínicas	28
1.2.6 Predictores de progresión de la enfermedad renal en PQRAD	32
1.2.7 Tratamientos para la poliquistosis renal autosómica dominante	37
1.3. Síndrome de Alport	40
1.3.1 Generalidades.....	40
1.3.2 Evolución histórica del síndrome de Alport	42
1.3.3 Bases moleculares del síndrome de Alport	42
1.3.4 Diagnóstico del síndrome de Alport.....	45
1.3.5 Manifestaciones clínicas	48
1.3.6 Síndrome de Alport asociado a otras patologías.....	51

1.3.7 Diagnóstico diferencial	51
1.3.8 Correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Alport	53
1.3.9 Tratamientos	55
II. HIPÓTESIS	59
III. OBJETIVOS.....	63
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
4.1 Estudios genéticos	69
4.2 Estudio 1. Evaluación clínica de rápida progresión en poliquistosis renal autosómica dominante	71
4.2.1 Diseño del estudio.....	71
4.2.2 Pacientes	71
4.2.3 Variables de estudio.....	72
4.2.4 Estudio genético.....	74
4.2.5 Análisis de los resultados.....	74
4.2.6 Análisis estadístico.....	77
4.3 Estudio 2. Descripción de un caso de fenotipo atípico de poliquistosis renal autosómica dominante.....	78
4.4 Estudio 3. Síndrome de Alport autosómico dominante.....	78
4.4.1 Diseño del estudio.....	78
4.4.2 Pacientes	78
4.4.3 Variables del estudio.....	79
4.4.4 Análisis estadístico de los resultados.....	80
4.5 Estudio 4. Descripción clínica y genética de un caso atípico de hematuria familiar	81
4.6 Redacción de artículos científicos	81
V. RESULTADOS	83

5.1 ESTUDIO 1. Evaluación clínica de rápida progresión en poliquistosis renal autosómica dominante.....	85
5.2 ESTUDIO 2. Descripción de un caso de fenotipo atípico de poliquistosis renal autosómica dominante.....	99
5.3 ESTUDIO 3. Síndrome de Alport autosómico dominante	107
5.4 ESTUDIO 4. Descripción clínica y genética de un caso atípico de hematuria familiar	159
VI. DISCUSIÓN	167
VII. CONCLUSIONES	187
VIII. LÍNEAS DE FUTURO	191
IX. BIBLIOGRAFÍA	195
X. ANEXOS.....	217

RESUMEN

RESUMEN

Las enfermedades renales hereditarias autosómicas dominantes (ERHAD) son las nefropatías genéticas más frecuentes en la edad adulta, siendo la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) y las nefropatías del colágeno IV la primera y segunda causa respectivamente de inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) de causa hereditaria. En esta tesis, se ha realizado un estudio sobre PQRAD, para definir la utilidad del algoritmo de diagnóstico europeo de rápida progresión (RP). La proporción de pacientes seleccionados con RP basado en el algoritmo europeo representa el 15.7% de los pacientes con PQRAD. Al extender los criterios de selección mediante pruebas radiológicas, ampliando edad y función renal, muchos de ellos podrían clasificarse como RP y recibir tratamiento específico, lo cual tiene importancia para la planificación de la salud. Se describe un caso atípico de PQRAD y complejo esclerosis tuberosa (CET) causado por un síndrome de genes contiguos, en donde se demuestra que, a pesar del tiempo y de haber recibido TRS, pueden surgir complicaciones relacionadas con la enfermedad de base.

Por otra parte, se ha estudiado el espectro fenotípico de 82 familias (252 pacientes) con variantes patogénicas en heterocigosis en los genes del colágeno IV *COL4A3* y *COL4A4*, causantes del síndrome de Alport autosómico dominante (SAAD). Entre otros resultados, se ha observado que en pacientes con SAAD, el declive de la función renal es peor cuando existe proteinuria ($p=0.001$) así como que la edad al diagnóstico de la hipertensión arterial influye en la supervivencia renal ($p= 0.01$). Se ha caracterizado a nivel clínico y genético un caso de nefropatía *MYH9*, entidad incluida en el diagnóstico diferencial del síndrome de Alport que se caracteriza por presentar afectación renal, plaquetopenia, hipoacusia neurosensorial bilateral y una alta variabilidad intra-interfamiliar.

En conclusión, se realiza un aportación científica al conocimiento de las nefropatías hereditarias autosómicas dominantes más frecuentes, como son la PQRAD y el SAAD.

ABSTRACT

Autosomal dominant hereditary kidney diseases (ADHKD) are the most frequent genetic nephropathies in adulthood, being autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and collagen IV nephropathies the first and second causes, of hereditary cause respectively, of initiation of kidney replacement therapy (KRT). In this thesis, a study on ADPKD has been carried out to define the usefulness of the European rapid progression (RP) diagnostic algorithm. The proportion of patients selected as RP based on the European algorithm represents 15.7% of patients with ADPKD. By extending the selection criteria through radiological tests, expanding age and kidney function, many more could be classified as RP and receive specific treatment, which is important for health planning. An atypical case of ADPKD and tuberous sclerosis complex (TSC) caused by a contiguous genes syndrome is described, which shows that, despite time and having received KRT, complications related to the underlying disease can arise.

On the other hand, the phenotypic spectrum of 82 families (252 patients) with pathogenic heterozygous variants in the collagen IV genes *COL4A3* and *COL4A4*, causing autosomal dominant Alport syndrome (ADAS), has been studied. Among other results, it has been observed that in patients with ADAS, the decline in kidney function is worse when there is proteinuria ($p = 0.001$) as well as that age at diagnosis of arterial hypertension influences kidney survival ($p = 0.01$). A case of *MYH9* nephropathy has been characterized at a clinical and genetic level. This entity is included in the differential diagnosis of Alport syndrome and is characterized by kidney involvement, plaquetopenia, bilateral sensorineural hearing loss and high intra-interfamilial variability.

In conclusion, a scientific contribution is made to the knowledge of the most frequent ADHKD, such as ADPKD and SAAD.

I. INTRODUCCIÓN

1. 1 Enfermedades renales hereditarias

1.1.1 Generalidades de las enfermedades renales hereditarias y avances en su diagnóstico genético

Las ERH globalmente son la causa de al menos el 10% de los pacientes adultos con terapia renal sustitutiva (TRS) y de al menos el 50 % de la población pediátrica.^{1,2}

En la etapa previa a la utilización de las técnicas de secuenciación masiva el diagnóstico de las ERH solía ser tardío y, en muchos casos, los pacientes que debutaban con enfermedad renal crónica (ERC) grado 5 (G5) y TRS eran etiquetados como nefropatía no filiada.³

El avance en las técnicas de secuenciación del DNA, con el desarrollo de la secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing* (NGS), ha permitido una disminución de los costes de los análisis genéticos y ha mejorado su disponibilidad. Por ello, la utilización del test genético como método diagnóstico se ha incorporado a la práctica clínica habitual y ha facilitado el diagnóstico de nefropatías hereditarias poco frecuentes, así como los casos de nefropatías hematóricas familiares que presentan gran variabilidad intra e interfamiliar con un amplio espectro fenotípico que dificulta su diagnóstico inicial, entre otras.^{4,5}

La utilización de la secuenciación masiva ha permitido avanzar en el conocimiento de los numerosos genes causantes de nefropatías hereditarias poco frecuentes que presentan una elevada heterogeneidad genética como las ciliopatías, el síndrome nefrótico córtico-resistente, la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) y las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario conocidas como CAKUT (por su acrónimo en inglés *Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*) entre otras.⁵ Así mismo, ha permitido un diagnóstico etiológico preciso de la nefropatía de muchos pacientes y expandir el conocimiento del espectro fenotípico de las mismas (Figura 1). Por ejemplo, algunos pacientes sin antecedentes familiares de hematuria o ERC son diagnosticados de GESF con inmunología negativa, y al realizar el estudio genético se detecta una variante patogénica en uno de los genes del colágeno IV, lo que define la etiología de su nefropatía como un caso *de novo* de SA en su familia. Muchas veces el fenotipo

clínico no es muy específico, por lo que el diagnóstico genético permite confirmar la sospecha clínica y nos guía a la evaluación de manifestaciones en otros órganos que pueden aparecer de forma tardía como la hipoacusia neurosensorial bilateral (HNB) o alteraciones oculares.⁵⁻⁷

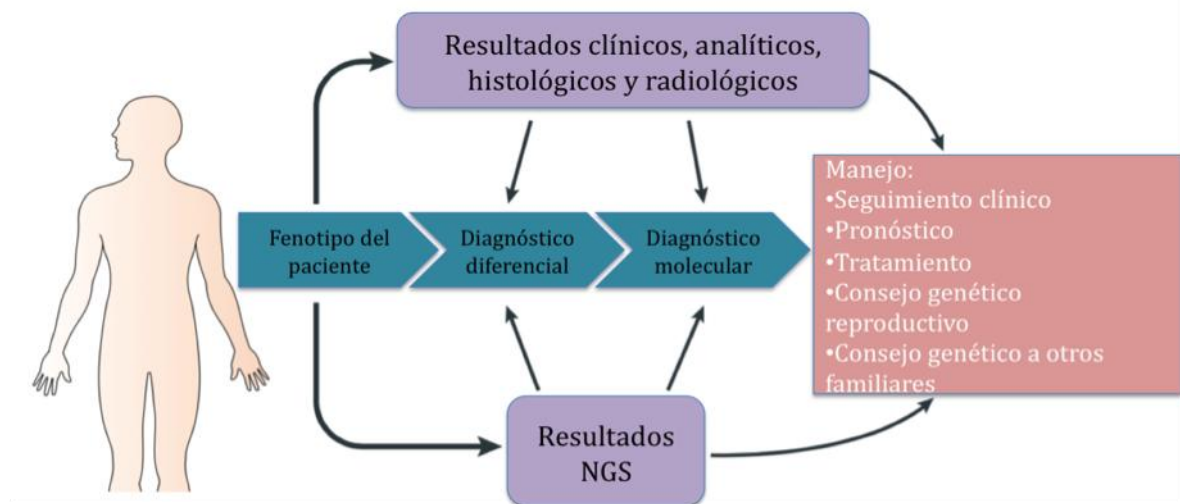


Figura 1: Implementación de datos de secuenciación masiva (NGS: next generation sequencing) en la rutina de la práctica de nefrología. Adaptación del artículo de *Marijin Stokamn et. al.*⁵

La interpretación del significado clínico de las variantes genéticas identificadas en un paciente puede requerir un análisis de segregación familiar, un estudio de los fenotipos clínicos asociados a los genes que presentan las variantes candidatas y en el caso de variantes en nuevos genes, es importante una validación en cohortes más grandes y/o en modelos funcionales antes de poder realizar un diagnóstico molecular definitivo. La información genética, junto con los datos clínicos, pueden usarse como un recurso para guiar y monitorizar tratamientos personalizados, inferir en el pronóstico de la enfermedad y son esenciales para asesoramiento genético reproductivo.

El abordaje diagnóstico de los pacientes con ERH podría resumirse en el siguiente diagrama (Figura 2):

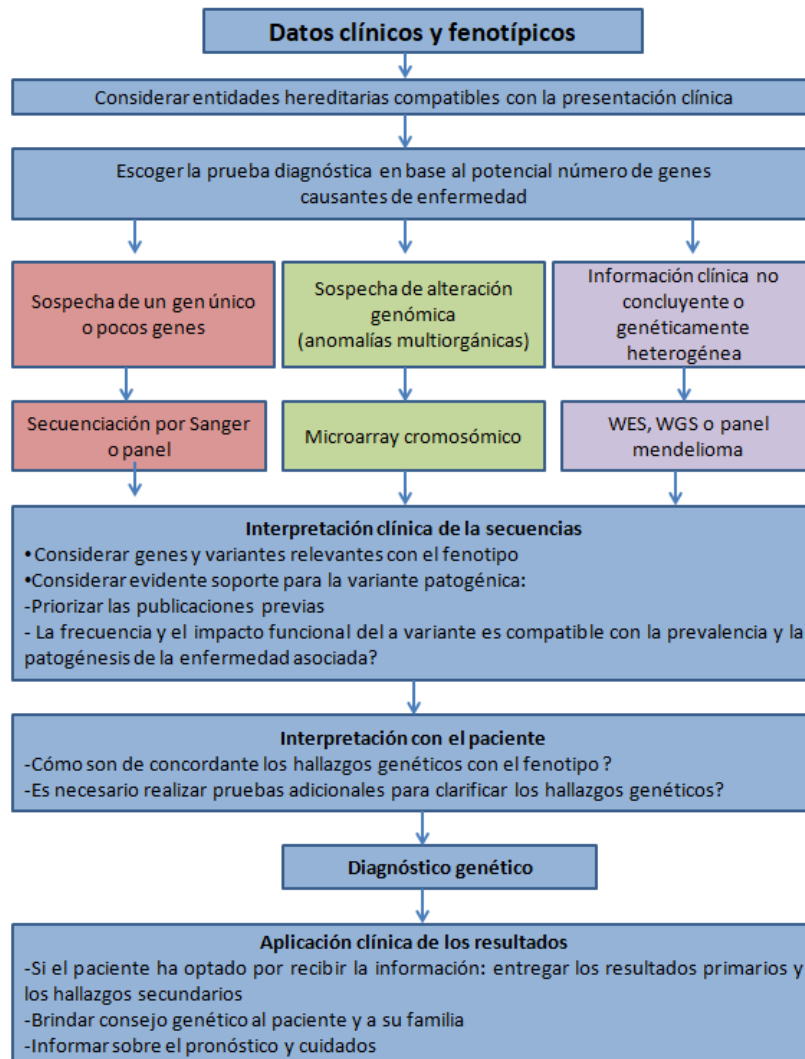


Figura 2: El flujo de trabajo de la nefrología genómica: diagnóstico genético y aplicación clínica. Extraído de Groopman E. et. al.⁸

Todos estos avances en la nefrología genómica nos permitirán avanzar hacia una medicina personalizada en pacientes con enfermedades renales. Por ejemplo, al identificar variantes patogénicas en genes que ejercen su función en los podocitos, nos ayuda a decidir si un paciente debe recibir tratamiento inmunosupresor o no y nos pueden aportar información pronóstica en el post-trasplante.^{9,10} La utilización de inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA) o de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) en pacientes con variantes patogénicas en los genes del colágeno IV ayuda a enlentecer el deterioro de función renal cuando existe proteinuria sin la necesidad de utilizar inmunosupresores.^{11,12} De todos modos, se necesitan más estudios de grandes

cohortes para poder establecer una correlación entre la genética, la epigenética y los factores ambientales en relación a la respuesta terapéutica.⁵

1.1.2 Patrones de herencia

Las enfermedades genéticas se clasifican de acuerdo a sus patrones de herencia, que pueden ser de tipo monogénico o mendeliano, multifactorial y mitocondrial. La herencia mendeliana se refiere a la transmisión de un único gen mutado como causante de la enfermedad mediante un patrón autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X.^{13,14} No obstante, algunas enfermedades hereditarias no siguen el patrón clásico de herencia mendeliana han conducido a definir otros posibles patrones de transmisión de caracteres hereditarios, en especial los referidos a la herencia compleja y a la herencia mitocondrial.^{15,16} La herencia compleja está basada en los efectos conjuntos de los genes y los factores ambientales. La herencia mitocondrial extranuclear sólo es transmitida por la madre, cuyos óvulos contienen un número variable de estos orgánulos.^{13,17} A continuación, se explicará en detalle cada tipo de herencia:

1) Herencia monogénica mendeliana:

a) Patrón de herencia autosómico dominante: el gen causante de la enfermedad se encuentra localizado en uno de los 22 pares de cromosomas no sexuales denominados autosomas. En las enfermedades con este patrón de herencia para que se manifieste la enfermedad sólo es necesaria la presencia de una variante patogénica en heterocigosis, es decir, únicamente en uno de los dos alelos. Para los individuos afectados de una enfermedad autosómica dominante, la probabilidad de tener un hijo afecto es del 50%, sin saltar generaciones.¹³ Ejemplos de ERH con este patrón de herencia son: SAAD,¹⁸ PQRAD,¹⁹ nefropatía *HNF1B*,²⁰ CET,²¹ nefropatía tubulointersticial autosómica dominante,²² entre otras. Se trata del patrón de herencia más frecuente en la edad adulta y el que se ve más influenciado por factores no genéticos.

b) Patrón de herencia autosómico recesivo: el gen causante de la enfermedad se encuentra localizado en uno de los 22 pares de autosomas. Para que la enfermedad se manifieste es necesaria la presencia de dos variantes patogénicas en el mismo gen, una en cada alelo proveniente de ambos progenitores. La mayoría de los progenitores son heterocigotos y por lo tanto asintomáticos. Los progenitores, tienen una probabilidad del 25% de tener un hijo afecto. Este patrón de herencia se asocia algunas veces a consanguinidad. Ejemplos de ERH con este patrón son: SA autosómico recesivo (SAAR),²³ cistinosis,²⁴ nefronoptosis,²⁵ poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR),¹⁹ etc.

c) Patrón de herencia ligado al cromosoma X: el gen causante de la enfermedad se encuentra en el cromosoma sexual X. El grado de afectación clínica en las mujeres con enfermedades ligadas al cromosoma X es muy variable debido al efecto de lionización o inactivación del cromosoma X,²⁶ en donde una copia de cada gen localizado en el cromosoma X se inactiva de manera permanente. Esta inactivación a priori ocurre de forma aleatoria siendo inactivado aproximadamente el 50% de cada uno de los alelos (siendo un alelo cada una de las variantes alternativas de un gen en una posición concreta). No obstante, por circunstancias desconocidas, a veces se produce una inactivación preferencial de uno de los alelos. Así, si una mujer presenta una variante patogénica en un gen responsable de una enfermedad ligada al cromosoma X, podría tener una forma leve o incluso podría no presentar enfermedad, si el alelo mutado fuese inactivado de forma preferente. En cambio en los varones, las enfermedades ligadas al cromosoma X se manifiestan de forma más grave porque sólo tienen un cromosoma X. Ejemplos de ERH con este patrón son: SA ligado al cromosoma X (SALX),²⁷ enfermedad de Fabry,^{28,29} etc.

2) Herencia compleja

Se ha observado que para una determinada enfermedad o carácter, existen una serie de genes implicados así como factores ambientales, como por ejemplo fumar, el peso, el tipo de alimentación, la profesión, la exposición a ciertas sustancias, etc.^{30,31} Ejemplos de enfermedades complejas son: enfermedades cardiovasculares, diabetes, gota, etc.³²

3) Herencia mitocondrial

Las enfermedades con este tipo de herencia se caracterizan porque son causadas por una alteración en un gen mitocondrial, que se transmite únicamente vía materna y a todos sus descendientes. A menudo, el defecto genético no está presente en todas las mitocondrias sino en una fracción de las mitocondrias transmitidas; por lo que el efecto dependerá del número de mitocondrias afectadas. Este tipo de enfermedades presentan alteraciones en los procesos de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa mitocondrial, constituyendo enfermedades raras que habitualmente tienen una afectación multisistémica, con una expresión fenotípica muy variable. Ejemplos de afectación renal con herencia mitocondrial: Síndrome de Toni-Debré-Fanconi completo, Síndrome de MELAS, Síndrome de Kearns-Sayre, etc.^{32,33}

1.1.3 Clasificación de las enfermedades renales hereditarias

Se conocen actualmente más de 300 genes causantes de ERH. Estas enfermedades se pueden clasificar en diferentes grupos:

a) Glomerulares:

- a nivel del podocito como el síndrome nefrótico córtico-resistente, la enfermedad de Fabry, la nefropatía por *MYH9*, etc.
- a nivel de la membrana basal glomerular (MBG) como el síndrome de Alport (SA), el síndrome de HANAC, etc.

b) Tubulares:

- Proximales: acidosis tubular renal proximal, cistinosis, síndrome de Fanconi primario, cistinuria, etc.
- del asa de Henle, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman, hipomagnesemia familiar, etc.
- del túbulo colector: acidosis tubular renal distal, diabetes insípida neurogénica, síndrome de Liddle, etc.

c) Intersticiales: nefropatía tubulointersticial autosómica dominante, nefronoptosis

d) Anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario (CAKUT): uropatía obstructiva, aplasia renal, displasia renal, nefropatía por reflujo, etc

e) Quísticas: PQRAD, PQRAR, nefropatía *HNF1B*, Von Hippel Lindau, CET, nefronoptosis, etc.

Se pueden clasificar de acuerdo a la edad de debut de la nefropatía: de inicio temprano o inicio tardío de la ERC (Figura 3).^{1,34}

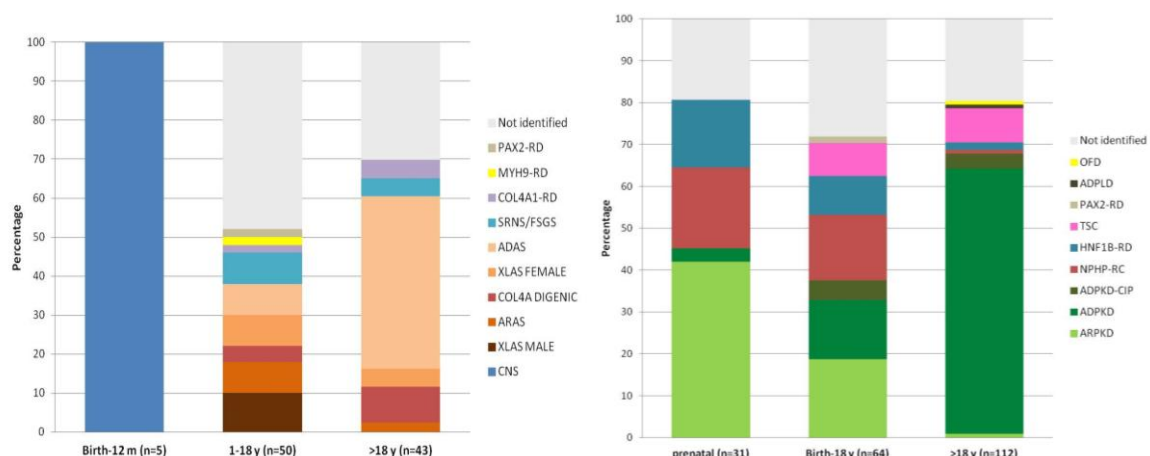


Figura 3: Distribución de los enfermedades renales quísticas y glomerulares de acuerdo a la edad de diagnóstico: ADPKD (Poliquistosis renal autosómica dominante), ADPLD (Enfermedad poliquistica hepática autosómica dominante), ARPKD (Poliquistosis renal autosómica recesiva), CIP (Patrones complejos de herencia), NPHP-RC (Ciliopatías relacionadas con la nefronoptosis), OFD (Síndrome oro-facio-digital), TSC (Complejo Esclerosis Tuberosa), ADAS (Síndrome de Alport autosómico dominante), ARAS (Síndrome de Alport autosómico recesivo), CNS (Síndrome nefrótico congénito), FSGS (Glomeruloesclerosis focal y segmentaria), SRNS (Síndrome nefrótico cortico-resistente), XLAS (Síndrome de Alport ligado al cromosoma X). Extraído del artículo de *Bullich et al.*³⁴

1.1.4 Métodos utilizados para el diagnóstico genético

Una enfermedad de origen genético puede estar causada por alteraciones a nivel cromosómico o a nivel de genes. Las alteraciones cromosómicas dan lugar a cuadros sindrómicos y se analizan mediante el estudio de los cromosomas (cariotipo o microarrays cromosómicos). Las alteraciones genéticas se analizan mediante las técnicas de genética molecular.

Los estudios dirigidos al estudio de alteraciones en genes pueden ser de tipo directo o indirecto. El análisis directo es el más utilizado en la actualidad y tiene por objetivo identificar la variante patogénica que causa la enfermedad monogénica en un individuo o familia. La metodología más ampliamente utilizada para el análisis directo es la secuenciación del DNA que puede realizarse con

distintas técnicas como se explica más adelante en este apartado. En los casos familiares generalmente se realiza el análisis genético al familiar más gravemente afectado (caso índice o probando) y en el resto de familiares únicamente se realiza un estudio genético secundario dirigido a determinar presencia/ausencia de la variante patogénica identificada en el caso índice. La principal limitación del análisis directo es que en caso de no identificar ninguna variante patogénica, este resultado negativo no confirma ni descarta que el paciente esté afectado de una enfermedad monogénica.

El análisis indirecto consiste en el análisis por haplotipos, es decir un análisis por combinación de alelos y únicamente se puede realizar si se dispone de muestra de DNA de múltiples familiares tanto afectados como no afectados. El análisis indirecto no identifica la variante patogénica sino que compara los haplotipos de los distintos familiares para poder determinar el haplotipo de riesgo que comparten todos los familiares afectados y que no posee ninguno de los sanos.^{13,17} Esta aproximación indirecta se utiliza muy poco en la actualidad, pero puede ser útil en determinados casos en los que no se ha identificado la variante patogénica mediante el análisis directo.

Las nuevas tecnologías en el diagnóstico de las enfermedades hereditarias han permitido incrementar el diagnóstico de enfermedades genéticas en la práctica clínica habitual.

Sin embargo, hoy en día debemos aprender a seleccionar los pacientes en los que está indicado un estudio genético para tratar de identificar las variantes genéticas causantes de la enfermedad y poder trasladar estos hallazgos hacia una medicina más personalizada. Por otra parte, el estudio genético nos ayuda a mejorar el estudio de la patogenia de una enfermedad, nos brinda información sobre el pronóstico y el manejo clínico de la misma.^{35,36}

El diagnóstico genético se realiza actualmente mediante varias técnicas, entre ellas se encuentran: la secuenciación por el método Sanger, los estudios de microarrays cromosómicos y las de técnicas secuenciación masiva.

a) Secuenciación por método Sanger

Esta técnica se utiliza para secuenciar uno o varios exones de un gen específico. Esta técnica es adecuada cuando se sospecha una enfermedad monogénica que

no presenta heterogeneidad genética y cuyo gen causante está constituido por un número pequeño de exones. Un ejemplo sería la enfermedad de Fabry causada por el gen *GLA* con sólo 7 exones. Así, la secuenciación por método Sanger se utiliza principalmente para analizar genes de pequeño tamaño, para detectar variantes de pequeño tamaño (SNVs, *Single Nucleotide Variants*), para confirmar el diagnóstico genético obtenido por técnicas de secuenciación masiva y para realizar estudios de co-segregación familiar de una variante patogénica identificada previamente en el caso índice de una familia.

b) Hibridación genómica comparada

Actualmente, el cariotipo tradicional para la detección de anomalías cromosómicas a nivel microscópico (> 10 Mb) ha sido mayoritariamente reemplazado por el cariotipo molecular mediante array de hibridación genómica comparada (CGH, *Comparative Genomic Hybridization*). Esta técnica permite detectar variantes de número de copia (CNV: copy number variant) a mayor resolución (varios Kb – Mb) en el DNA de un paciente en comparación con una muestra de DNA de referencia, sin la necesidad de realizar un cultivo celular. Las CNVs son variantes estructurales que consisten en duplicaciones o deleciones dando lugar a un número anormal de copias de regiones genómicas. Esta técnica es muy útil en el diagnóstico prenatal, cuando se detectan anomalías ecográficas y en el diagnóstico de malformaciones congénitas y/o retraso intelectual.^{8,37}

c) Secuenciación masiva

La secuenciación masiva permite la secuenciación simultánea de múltiples regiones del genoma de interés. Se puede realizar a distintos niveles: paneles de genes, secuenciación del exoma completo o *Whole Exome Sequencing* (WES) y secuenciación del genoma completo o *Whole Genome Sequencing* (WGS).^{8,38}

Un panel de genes analiza un número determinado de genes asociados con una enfermedad específica o grupo de enfermedades, el exoma completo analiza los exones de la mayoría de genes que conforman el genoma humano (unos 20.000 genes) y el genoma completo estudia tanto exones como intrones de todos los genes del genoma. Al realizar un estudio genético por WES de un paciente se detectan un número mayor de variantes genéticas candidatas a ser la causa de la

patología que presenta el paciente, lo que implica que el análisis de los resultados de un panel de genes es menos complejo. Otra ventaja de secuenciar un panel de genes con respecto al WES, es que la profundidad de lectura (*depth of coverage*) que se obtiene es más elevada, lo cual puede ser clave para analizar regiones genómicas complejas (ricas en GCs, con duplicaciones, pseudogenes) y para detectar CNVs. Por otro lado, el WES es una gran herramienta para descubrir nuevos genes causantes de enfermedades monogénicas y ha permitido un aumento exponencial en el número de nuevos genes descubiertos.

Uno de las dificultades de la secuenciación masiva es el análisis de la gran cantidad de datos que esta tecnología nos brinda. Por ello, es esencial un adecuado análisis bioinformático de los datos obtenidos, que permita filtrar de forma eficiente los miles de variantes genéticas que presenta cada individuo con respecto a la secuencia del genoma de referencia, con el objetivo de identificar la variante causante de la enfermedad monogénica.

Las variantes patogénicas detectadas por NGS deben ser validadas con secuenciación por método Sanger. Además, si hay familiares disponibles, se debe realizar segregación familiar comprobando que los familiares enfermos tengan la variante patogénica y los sanos no la tengan.

Es importante destacar que algunas variantes patogénicas no se pueden identificar mediante NGS, como por ejemplo la principal variante patogénica identificada en el gen *MUC1* causante de nefropatía tubulointersticial autosómica dominante. Esta variante *MUC1* consiste en la duplicación de una única citosina en un homopolímero de 7 citosinas en una repetición en tándem de número variable de copias (VNTR) (GC-rich 60-base VNTR). Por ello para el *screening* de esta variante *MUC1* se utiliza una técnica diseñada específicamente basada en minisequenciación o SNaPshot, aunque también se puede utilizar otra técnica basada en espectrometría de masas.^{20,22}

1.1.5 Clasificación de la patogenicidad de las variantes genéticas

La determinación precisa de la patogenicidad de una variante genética es una de las tareas más complejas y de enorme relevancia, dado que identificar una

variante patogénica en un gen mendeliano permite definir un diagnóstico concreto y puede ser determinante en el manejo del paciente.

En el año 2015, el *American College of Medical Genetics* (ACMG) y la *Association for Molecular Pathology* (AMP) desarrollaron unas recomendaciones para la clasificación sistemática de variantes genéticas, principalmente centradas en genes asociados a enfermedades mendelianas.³⁹ Actualmente, estas guías son ampliamente usadas en los laboratorios de diagnóstico genético de todo el mundo.

Las recomendaciones de la ACMG/AMP evalúan diferentes tipos de evidencia asociados a características inherentes a cada variante. Una de las evidencias clave es la frecuencia poblacional de las variantes identificadas en bases de datos poblacionales como *Genome Aggregation Database* (gnomAD), *Exome Aggregation Consortium* (ExAC) y dbSNP. Las variantes patogénicas no figuran en estas bases de datos poblacionales o tienen frecuencias poblacionales extremadamente bajas. Otra información de gran ayuda para clasificar las variantes son las predicciones de patogenicidad obtenidas con algoritmos bioinformáticos disponibles online (por ejemplo: *Mutation Taster*, *Polyphen*, *SIFT*, *Mutation Assessor*) que indican la probabilidad de que una variante sea o no patogénica. Otros datos que facilitan la clasificación de las variantes son los resultados del análisis de segregación familiar, artículos científicos con datos funcionales. También son de gran utilidad las bases de datos de correlación genotipo-fenotipo como ClinVar, Human Mutation Database (HMDB) o de genes concretos como la Mayo database (<https://pkdb.mayo.edu>) para los genes *PKD1* y *PKD2*; la LOVD (<https://www.lovd.nl/>) para los genes *COL4A3* y *COL4A4*, en las que generalmente figura la interpretación clínica de la variante y si ésta ha sido descrita en la literatura científica.⁸ Estas guías describen los criterios que se deben utilizar para clasificar las variantes genéticas en 5 categorías: "patogénica", "probablemente patogénica", "significado incierto", "probablemente benigna " y "benigna".

En términos generales, una variante genética benigna no causa ninguna enfermedad mendeliana y generalmente se encuentra en una frecuencia alélica relativamente elevada en la población general.

Una variante patogénica, también denominada “mutación”, está asociada a enfermedad y generalmente no se encuentra en las bases de datos de frecuencias alélicas de la población general o bien tiene una frecuencia alélica extremadamente baja (sobre todo en los genes recesivos).

Las variantes patogénicas se pueden clasificar en truncantes o no truncantes, Las variantes truncantes dan lugar a la creación de codón de terminación de la traducción proteica prematuro resultando en una proteína truncada. Estas variantes truncantes pueden ser de distintos tipos:

- *Frameshift* (cambio de pautas de lectura): Inserción o deleción de uno o varios nucleótidos cuyo número no es múltiplo de tres.
- *Nonsense* (sin sentido): cambio de nucleótido que da lugar a la creación de un codón de stop (TAG, TAA o TGA), que termina prematuramente la traducción produciendo una proteína truncada.

Por otra parte, existen variantes patogénicas que no alteran la pauta de lectura (*in-frame*). En este grupo se incluyen las variantes de tipo:

- *Missense* (cambio de sentido): cambio de nucleótido que da lugar a un cambio de aminoácido
- Deleciones o inserciones *in frame*: de un número de nucleótidos múltiplo de tres

También existen variantes que alteran el mecanismo de *splicing* (proceso de eliminación de intrones) que se clasifican como patogénicas si modifican las secuencias canónicas donadoras (GT) o aceptadoras (AG) de *splicing* situadas, respectivamente, en los dos nucleótidos iniciales y finales de cada intrón, Otras variantes intrónicas y exónicas también pueden alterar el mecanismo de *splicing* y ser patogénicas, pero en este tipo de variantes se requiere demostrarlo mediante un análisis del RNA.¹⁷

Por último, existen variantes estructurales que alteran genes mendelianos y, por lo tanto, son patogénicas. Las variantes estructurales se clasifican en CNVs (grandes deleciones o duplicaciones), inversiones y translocaciones.

1.1.6 Aplicaciones del diagnóstico genético

El diagnóstico genético se caracteriza por ser vitalicio (dura para toda la vida), tiene implicación para los miembros de una familia y en las decisiones reproductivas. Se utiliza para:⁴⁰⁻⁴²

- a) realizar estudio de portadores (conocidos como “*carriers*”) en las enfermedades con herencia autosómica recesiva y en las mujeres con enfermedades con patrón de herencia ligada al cromosoma X
- b) confirmación diagnóstica cuando existe alta sospecha por presentación clínica, pruebas de imagen, resultados de las analíticas, etc
- c) diagnóstico presintomático en aquellos casos donde exista un tratamiento aprobado que pudiera retrasar la evolución de la enfermedad
- d) test genético prenatal o preimplantacional
- f) descartar la enfermedad genética en estudio como donante vivo potencial
- g) diagnóstico de pacientes con presentación clínica atípica

Debido a las implicaciones del diagnóstico genético, siempre debe ir acompañado de consejo o asesoramiento genético, tal y como se establece en la Ley de Investigación Biomédica del año 2007 que determina el marco legal del diagnóstico genético.

1.1.7 Asesoramiento genético

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación mediante el cual un profesional especializado asesora a un paciente con una posible enfermedad genética.⁴³ Consta de 3 etapas: a) realización de un árbol genealógico, estudio diagnóstico a nivel clínico, analítico, de pruebas de imagen y genético-molecular b) cálculo de riesgo de recurrencia o la probabilidad de estar afectado basado en el teorema de Bayes (publicado en el año 1763) c) transmisión de la información oral y escrita.¹⁷ Es decir, durante este proceso, se ofrece información sobre la enfermedad, el riesgo de padecerla o transmitirla, prevención, tratamientos y opciones reproductivas, con el fin de que pueda tomar sus propias decisiones de forma autónoma.^{17,42,44}

1.2 Poliquistosis renal autosómica dominante

1.2.1 Generalidades

La PQRAD es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, afectando 1 de cada 1000-2500 personas y, como su nombre indica, se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante.⁴⁵⁻⁴⁷ Se caracteriza por un crecimiento progresivo de ambos riñones a expensas del crecimiento de múltiples quistes bilaterales que terminan por deformar la arquitectura renal. Dicho crecimiento compromete el tejido sano entre los quistes, que evoluciona a una ERC que puede requerir TRS. Alrededor del 5-10 % de los pacientes que se encuentran en TRS en Europa y Estados Unidos padecen PQRAD^{48,49} y es la cuarta causa de TRS a nivel mundial.⁵⁰ Hasta el año 2014 no existía ningún tratamiento para esta enfermedad, pero ese año se aprobó un fármaco (tolvaptán) que enlentece el crecimiento de los quistes renales, reduciendo el aumento del VRT y enlenteciendo la progresión a ERC.^{51,52}

1.2.2 Bases moleculares de la poliquistosis renal autosómica dominante

La PQRAD es una enfermedad de causa monogénica que presenta heterogeneidad genética, ya que se ha descrito más un gen causante de esta enfermedad. Los genes causantes son: *PKD1* 78% de los casos, *PKD2* 15%,⁵³ *GANAB* 0,3%,⁵⁴ y *DNAJB11* 0,1%.⁵⁵⁻⁵⁷ Sin embargo el cuadro clínico que ocasiona *GANAB*, *DNAJB* difiere de *PKD1* y *PKD2* por lo que sería cuestionable denominarlos como causantes de PQRAD.

El gen *PKD1* se localiza en el cromosoma 16 (16p13.3) y está constituido por 46 exones.⁵⁸ Es uno de los genes del genoma más complejos de analizar ya que la región comprendida entre sus exones 1 y 33 está duplicada, existiendo 6 pseudogenes que tienen una identidad de secuencia del 98-99% con *PKD1* y pueden tener variantes que pueden dificultar el diagnóstico de la PQRAD.^{59,60}

El gen *PKD2* se localiza en el cromosoma 4 (4q21) y está constituido por 15 exones, pero no tiene pseudogenes como *PKD1*, por tanto, su análisis genético es mucho más fácil.⁶¹

El gen *PKD1* codifica para una proteína denominada poliquistina 1 (PC1) y el gen *PKD2* para poliquistina 2 (PC2). Ambas glicoproteínas se encuentran en la membrana del cilio primario, formando un complejo cuyo papel principal sería la regulación del calcio intracelular e inhibir la quistogénesis.^{62,63} La PC2 es un canal catiónico no selectivo, con elevada permeabilidad al calcio. En los cilios primarios, este complejo de poliquistinas percibe y traduce la estimulación mecánica en una entrada de calcio, desencadenando una mayor liberación de calcio por el retículo endoplásmico. En la PQRAD, la disminución de una de las dos poliquistinas (PC1 o PC2) por debajo de cierto nivel, resulta en un cambio fenotípico caracterizado por la incapacidad de mantener la polaridad celular, aumentando la proliferación y apoptosis celular, expresando un fenotipo secretorio y produciendo una remodelación de la matriz extracelular.⁶⁴ Los mecanismos moleculares implicados en estos cambios fenotípicos incluyen la alteración en la homeostasis del calcio intracelular, la activación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), de los receptores tirosín-quinasa, del mammalian target of rapamycin (mTOR), de la vía Wnt canónica y otros mecanismos de señal intracelular (Figura 4).^{65,66} Los altos niveles de AMPc también producen un aumento en la secreción de fluidos, que entre diferentes mecanismos facilitan la migración de la acuaporina 2 hacia la parte apical de la membrana aumentando la permeabilidad osmótica de la membrana.⁶⁷

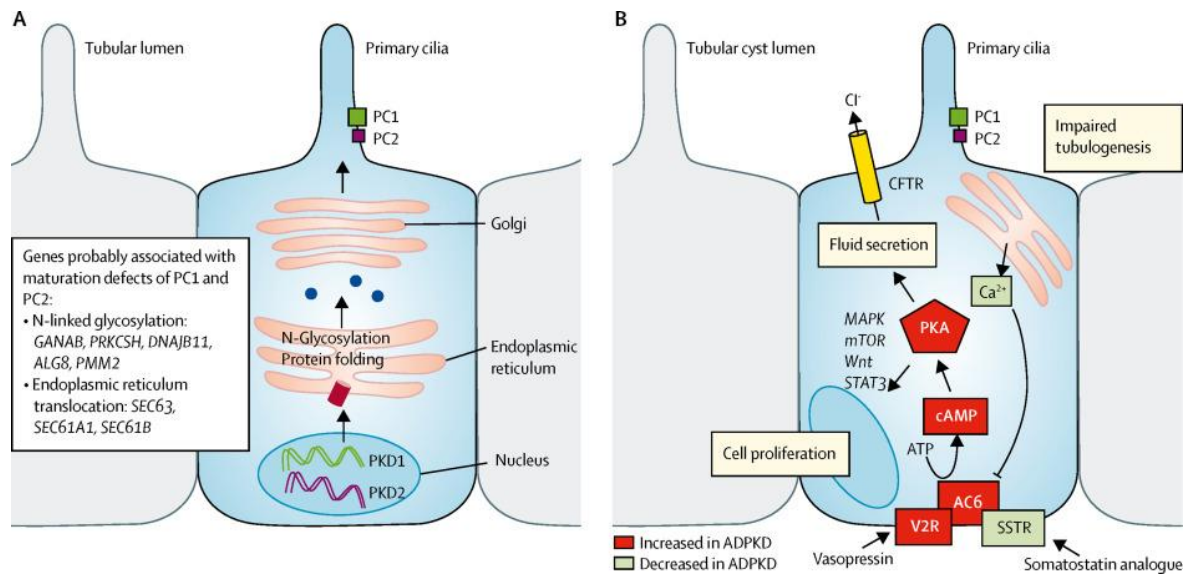


Figura 4: Descripción de la quistogénesis en PQRAD. (A) *Maduración y procesamiento de PC1 y PC2 en las células epiteliales tubulares.* La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es causada más comúnmente por variantes patogénicas en *PKD1* o *PKD2*, pero formas atípicas raras de enfermedades poliquísticas del riñón o del hígado también pueden deberse a un defecto en la maduración de PC1. La N-glicosilación es un proceso clave de control de calidad para la maduración, plegamiento y tráfico de proteínas de membrana o secretadas en el retículo endoplásmico. (B) *Señalización intracelular de células tubulares en pacientes con PQRAD.* La evidencia indica que el sitio funcional de PC1 y PC2 asociado con la poliquistosis renal está en el cilio, aunque su función exacta no está clara. La reducción o pérdida de PC1 o PC2 debido a variantes patogénicas en *PKD1* y *PKD2*, probablemente da como resultado una reducción de las concentraciones de calcio citosólico o un aumento del AMPc intracelular. El calcio intracelular inhibe el AC6 y este proceso convierte el ATP en AMPc. La estimulación de los receptores de vasopresina y somatostatina también modula la actividad de AC6 y regulan las concentraciones de AMPc. Los títulos intracelulares elevados de AMPc dan como resultado la activación posterior de la transcripción de genes dependientes de PKA. Las consecuencias son un aumento de la secreción de cloruro y líquido impulsado por CFTR y la activación de varias vías proliferativas. Extraído de *Cornec-le Gall et. al.* ⁶⁶

El gen *GANAB* se localiza en el cromosoma 11 (11q12.3) y tiene 22 exones. Se describieron 9 familias con patrón de herencia autosómico dominante y afectación renal o hepática y algún caso clínico complejo aislado.^{54,68} Este gen se encuentra asociado a los defectos en la maduración y localización de las PC1 y PC2 (Figura 4).^{54,69}

El gen *DNAJB11* se localiza en el cromosoma 3 (3q27.3) y tiene 11 exones. Se describieron 7 familias y algún caso con una presentación atípica de PQRAD que demostró que la proteína codificada por este gen también interviene en la maduración de la PC1, por lo que su afectación favorecería la quistogénesis (Figura 4).^{55,70} Clínicamente los pacientes presentaban episodios recurrentes de gota. A diferencia de la PQRAD típica, en los pacientes con una variante patogénica en el gen *DNAJB11* el tamaño renal no se encuentra aumentado, pero

presentan quistes renales bilaterales asociados a fibrosis tubulo-intersticial progresiva resultando en un fenotipo mixto entre PQRAD y la nefropatía tubulointersticial autosómica dominante.^{55,71}

1.2.3 Variabilidad fenotípica de la poliquistosis renal autosómica dominante

Existen diferentes factores que contribuyen a la elevada variabilidad fenotípica de la PQRAD, como el tipo de gen mutado (variabilidad genética), el tipo de variante patogénica (variabilidad alélica), presencia de alelos hipomórficos, entre otros.

Los pacientes con variantes patogénicas en *PKD1* suelen presentar una enfermedad más grave (edad de inicio de TRS 54 años) que aquellos con variantes en *PKD2* (edad de inicio de TRS 74 años), debido a la aparición de quistes renales en edades más tempranas en los *PKD1*.⁷²

Los 4 genes (*PKD1*, *PKD2*, *GANAB* y *DNAJB11*) se asocian a poliquistosis hepática en diferente grado.

No existen unas variantes genéticas con una elevada frecuencia, sino que suelen ser “privadas”, es decir específicas para cada familia. Existe una base de datos muy útil de las variantes descritas en los genes *PKD1* y *PKD2*, donde figura su interpretación clínica y la literatura reportada, que fue desarrollada y es mantenida por la Clínica Mayo (<http://pkdb.mayo.edu>).

Para el gen *PKD1* se ha demostrado que el tipo de variante genética está relacionado con la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, aquellos pacientes con variantes genéticas truncantes, es decir aquellas que generan una proteína con un tamaño menor al de la proteína normal, tienen un peor pronóstico renal (edad de inicio de TRS 55 años) que aquellos con variantes genéticas no truncantes (edad de inicio de TRS 67 años). En cambio, la posición de la variante genética en el extremo 5´o 3´del gen no se ha correlacionado con la supervivencia renal.^{73,74}

Se han descrito alelos hipomórficos o de penetrancia incompleta en los genes *PKD1* o *PKD2*, que en heterocigosis simple pueden ocasionar un fenotipo leve pero cuando dos alelos hipomórficos coexisten en trans (en copias alélicas

distintas) en un individuo, pueden ocasionar una PQRAD mucho más grave con edad precoz de inicio de TRS y una clínica más parecida a la PQRAR.^{75,76}

El gen *PKD1* se ve implicado en uno de los llamados síndromes de genes contiguos. *PKD1* se localiza en el cromosoma 16 adyacente al gen *TSC2*, causante del CET. Cuando se produce una delección que elimina parcial o totalmente a ambos genes, los pacientes presentan un “síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*”. Se caracteriza por una PQRAD agresiva asociada a CET.²¹

1.2.4 Diagnóstico

Para el diagnóstico de la PQRAD es útil conocer la historia familiar, las pruebas de imagen y el estudio genético.

Dentro de las pruebas radiológicas, la ecografía es el método de elección por ser ampliamente disponible, seguro, económico y no invasivo que nos permite detectar el aumento del tamaño renal y la presencia de quistes bilaterales > 10 mm aplicando los criterios de Pei (Tabla 1).⁷⁷ La tomografía computarizada (TC) nos permite diagnosticar quistes renales de más de 2-3 mm con la desventaja de exponer al paciente a radiación. La presencia de más de 10 quistes renales es también diagnóstica de PQRAD, en presencia de antecedentes familiares. Por otra parte, tanto la TC como la resonancia magnética (RM), permiten medir el VRT, aplicar diferentes algoritmos y definir la presencia de enfermedad rápidamente progresiva en aquellos individuos que podrían beneficiarse de un tratamiento.⁷⁸⁻⁸⁰ Dado que la resonancia magnética permite medir el VRT sin radiación, se trata de la técnica de elección para este fin. No así para el diagnóstico de la enfermedad pues la ecografía suele ser suficiente.

Edad en años	Criterio	VPP	VPN
Criterios diagnósticos de Ravine originales para PKD1			
15-29	≥ 2 quistes, uni o bilateral	99	88
30-39	≥ 2 quistes en cada riñón	100	88
40-59	≥ 2 quistes en cada riñón	100	95
≥60	≥ 4 quistes en cada riñón	100	100
Criterios diagnósticos revisados unificados			
15-29	≥ 3 quistes, uni o bilateral	100	86
30-39	≥ 3 quistes, uni o bilateral	100	86
40-59	≥ 2 quistes en cada riñón	100	95
≥60	≥ 4 quistes en cada riñón	100	100
Criterios revisados por exclusión del diagnóstico			
15-29	≥ 1 quiste	97	91
30-39	≥ 1 quiste	94	98
40-59	≥ 2 quistes	97	100
≥60	≥ 3 quistes en cada riñón	100	100

Tabla 1: Criterios ecográficos para el diagnóstico de poliquistosis renal autosómica dominante. Adaptación de *Pei Y. et y Comprehensive Clinical Nephrology, 5th Edition.*^{77,81}

En cambio, se utilizará el diagnóstico genético en PQRAD cuando exista sospecha de PQRAD pero la presentación clínico-radiológica sea atípica, cuando no haya antecedentes familiares, cuando se realice un estudio de donante vivo para trasplante renal o cuando el paciente desee un diagnóstico genético prenatal o preimplantacional (Tabla 2).^{40,56,82}

Tabla 2. Indicadores para el diagnóstico genético de PQRAD, Documento de consenso en PQRAD del grupo de trabajo de Enfermedades renales hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología 2020.
<p>a) Características individuales</p> <p><i>Donante vivo potencial:</i> Hay que valorar cada caso de forma individualizada teniendo en cuenta la edad, la severidad de la enfermedad en la familia y las pruebas de imagen.</p> <p>Pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD. Especialmente indicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuando los hallazgos radiológicos son atípicos (p. ej. asimetría renal muy marcada, múltiples quistes pequeños, insuficiencia renal en presencia de riñones quísticos de tamaño normal). - En pacientes con una afectación muy leve. - En pacientes con manifestaciones extrarrenales atípicas de PQRAD. - Cuando se requiere una relativa información pronóstica, ya que las mutaciones PKD1 truncantes se asocian a un peor pronóstico que las PKD1 no truncantes y las mutaciones PKD2 se asocian a un mejor pronóstico que las PKD1. <p>Pacientes con un inicio muy precoz de la enfermedad.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En familias con presentación típica de PQRAD pero con un familiar con presentación muy precoz, el estudio genético puede identificar un alelo hipomórfico además del alelo con la mutación patogénica o un alelo hipomórfico en ambas copias de PKD1. - En pacientes sin antecedentes familiares de PQRAD y en los que no se han identificado mutaciones en el gen PKHD1 (causante de la poliquistosis renal autosómica recesiva) o con características radiológicas de PQRAD. <p><i>Pacientes con o sin antecedentes familiares que desean un futuro diagnóstico genético preimplantacional o prenatal.</i></p> <p>b) Características familiares</p> <p>Familias con múltiples familiares con quistes renales con patrón radiológico atípico de PQRAD, candidatos a un diagnóstico diferencial de otras enfermedades renales quísticas.</p>

1.2.5 Manifestaciones clínicas

Los pacientes con PQRAD tienen manifestaciones renales y pueden tener manifestaciones extrarrenales, presentando ambas una gran variabilidad intra e interfamiliar.

1.2.5.1 Afectación renal

Aumento del tamaño y del número de los quistes renales

En la PQRAD se produce, en cualquier punto de la nefrona pero sobretodo a nivel de los túbulos colectores renales, la aparición progresiva de quistes y el crecimiento de los mismos que conduce a un aumento del tamaño renal.

Los pacientes con variantes patogénicas en el gen *PKD1* desarrollan quistes renales a edades más tempranas que los que tienen variantes patogénicas en el gen *PKD2*, por lo tanto, en *PKD1* la edad inicio de TRS es a edades más precoces.⁷²

La velocidad de crecimiento renal está relacionada de forma inversa con la velocidad de empeoramiento de la función renal de acuerdo al estudio publicado por el grupo CRISP (del acrónimo en inglés *Consortium of imaging Studies to Assess the progression of Polycystic Kidney Disease*) en el año 2006.⁸³ Posteriormente se observó que el tamaño renal ajustado por altura era un gran predictor para definir el deterioro de la función renal individual durante un período de 8 años,⁸⁴ por lo que se diseñó un modelo predictivo que incluía el VRT ajustado por altura, edad y filtrado glomerular estimado (FGe) para poder pronosticar el declive del FGe en PQRAD.⁷⁹

Alteración de la función renal

En etapas tempranas de la PQRAD, se produce una reducción en la capacidad de concentración de la orina e hiperfiltración. Ante esta dificultad para concentrar la orina, se produce un aumento de la vasopresina que podría contribuir a un mayor desarrollo de quistes renales.⁸⁵ Esto contribuiría a una mayor hiperfiltración glomerular con hipertensión arterial (HTA) asociada y progresión a ERC-G5 con TRS.^{86,87} Respecto a los valores de creatinina, éstos permanecen normales hasta

edades avanzadas, pero una vez que empieza a decaer la función renal, el declive del FGe es de alrededor 2-6 ml/min/año⁸⁸ estando en TRS el 50% de los pacientes con PQRAD a los 60 años.

Por otra parte, se ha observado que la reducción en la excreción de amonio favorecería el desarrollo de litiasis de oxalato cálcico y ácido úrico, asociado al bajo pH urinario y a la hipocitraturia, siendo el desarrollo de litiasis más frecuente en los pacientes con PQRAD.^{89,90}

En estos últimos años, se han realizado varias investigaciones describiendo la importancia de la coceptina plasmática en PQRAD, ya que se considera un marcador endógeno de la vasopresina que se asocia con el cambio del VRT⁹¹ y de forma negativa con el flujo sanguíneo renal y el FGe por lo que puede ser muy útil como predictor clínico-analítico.⁹¹⁻⁹³

Dolor de causa renal

El grado de dolor es muy variable, puede estar relacionado con el gran tamaño renal que produce malestar abdominal con sensación de plenitud, hasta dolor causado por hemorragias quísticas, litiasis, infecciones quísticas y de forma esporádica por tumores.^{40,94}

Nefrolitiasis

Aproximadamente el 20% de los pacientes con PQRAD tienen litiasis renales⁹⁰ de oxalato cálcico y/o ácido úrico, debido al estasis urinario y a factores metabólicos como se comentó previamente.^{19,40,90}

Infección quística

La mayoría de las infecciones se producen por bacilos Gram negativos. Los pacientes pueden presentar fiebre, aumento de los reactantes de fase aguda y dolor abdominal. Muchas veces los cultivos de orina y sangre suelen ser negativos y es necesario realizar una prueba radiológica que identifique el quiste infectado. Este tipo de infecciones, a pesar del tratamiento correcto, pueden recidivar.^{56,95-97}

Hipertensión arterial

La HTA comienza a desarrollarse antes del deterioro de la función renal. Se caracteriza por ser una HTA sal sensible, produce un aumento de la fracción de filtración y de la resistencia vascular periférica, con leve o nulo aumento del volumen extracelular y afectación cardiológica.

El tratamiento precoz de la HTA disminuye la aparición de proteinuria, hematuria y enlentece el deterioro de la función renal. Además disminuye la morbimortalidad relacionadas con la afectación valvular cardíaca y las complicaciones materno-fetales durante el embarazo.^{40,98,99}

Carcinoma renal

La frecuencia de carcinoma renal en pacientes con PQRAD es similar a la de la población general.^{56,100}

1.2.5.2 Manifestaciones extrarrenales

Afectación hepática

La poliquistosis hepática es la afectación extrarrenal más frecuente en la PQRAD. La prevalencia aumenta con la edad de acuerdo a los hallazgos por resonancia magnética del estudio CRISP, siendo del 58% para los individuos entre 15-24 años, 85 % entre 25-34 años y del 94% para aquellos entre 35-46 años.¹⁰¹

Se ha observado que el grado de afectación hepática no se relaciona con el tipo de variante genética (truncante o no truncante), ni con el gen causante (*PKD1* o *PKD2*).¹⁰²

Los quistes hepáticos no suelen dar síntomas y no causan insuficiencia hepática. Cuando producen sintomatología, se debe al efecto de masa y compresión con estructuras vecinas como la vena cava inferior, las venas hepáticas o los conductos biliares, así también como el efecto de la distensión abdominal que produce dolor, disnea, sensación de plenitud, etc.^{40,103} También pueden presentar complicaciones como hemorragias, infecciones o rupturas.

La afectación hepática es mayor en mujeres con múltiples embarazos, con tratamiento hormonal durante la menopausia o en aquellas que toman anticonceptivos orales a base de estrógenos.⁴⁰ La menor presencia hormonal en

mujeres postmenopáusicas probablemente se relacione con una reducción de la afectación hepática.¹⁰²

Afectación pancreática

La presencia de quistes en el páncreas es del 8% aproximadamente en individuos con PQRAD, suelen ser asintomáticos y rara vez se asocian con pancreatitis recurrentes.¹⁰⁴

Aneurismas intracraneales

Ocurren en el 10% de los individuos con PQRAD¹⁰⁵ y su prevalencia es mayor cuando existen antecedentes familiares de aneurismas intracraneales o hemorragia subaracnoidea. La mayoría son asintomáticos pero en caso de ruptura, ésta se produce a edades más tempranas que en la población general (39 versus 51 años).⁵⁶

Quistes en otros órganos

Se han descrito quistes en las vesículas seminales, en la membrana aracnoidea y divertículos meníngeos. Estas afecciones suelen ser asintomáticas y no requieren control de su evolución.⁴⁰

Es importante destacar, que los ovarios poliquísticos no se relacionan con la PQRAD.^{106,107}

1.2.5.3 Poliquistosis renal autosómica dominante y complejo esclerosis tuberosa: síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1

El síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1* aparece en alrededor del 2% de los casos de CET. Generalmente está causado por una delección que elimina total o parcialmente tanto el gen *PKD1* de la PQRAD como el gen *TSC2* del CET, debido a que ambos genes están localizados adyacentes en el cromosoma 16.^{21,108,109} La delección de ambos genes se expresa con un fenotipo de PQRAD grave e inicio precoz, asociado con manifestaciones clínicas del CET. Esta enfermedad se hereda con un patrón de transmisión autosómico dominante.

La lesión renal más frecuente en pacientes con CET son los angiomiolipomas (AML), con una prevalencia del 55-80%, constituyendo la mayor causa de morbimortalidad en adultos con esta entidad. Los AML son tumores benignos compuestos por tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos. Su principal complicación es la hemorragia, que aparece principalmente en lesiones > 4 cm o en microaneurismas > 5 mm.¹¹⁰

El diagnóstico del síndrome de genes contiguos se basa en la detección prenatal, al nacimiento o durante los primeros meses de vida de riñones aumentados de tamaño, que sugieren un cuadro de PQRAD precoz y grave. Habitualmente los pacientes presentan síntomas o signos sugestivos del CET, generalmente neurológicos, dada su temprana edad. Característicamente, la ausencia de antecedentes familiares de PQRAD, la progresión y la gravedad de la PQRAD, junto con el cuadro clínico de CET, permiten identificar el síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*. Ante la sospecha de este diagnóstico, se deben excluir otras entidades que cursan con quistes renales, como la PQRAR y la displasia renal quística por variantes patogénicas del gen *HNF1B*, entre otras.²¹

1.2.5.4 Diagnóstico diferencial

Se realizará con patologías genéticas y no genéticas que se caractericen por la presencia de quistes renales como la nefropatía tubulointerstitial autosómica dominante, la PQRAR, la poliquistosis hepática autosómica dominante, la nefropatía *HNF1B*, el síndrome de Von Hippel Lindau, el síndrome oro-facio-digital, los quistes adquiridos por la enfermedad renal crónica avanzada, las neoplasias quísticas, etc.^{19,20,56}

1.2.6 Predictores de progresión de la enfermedad renal en PQRAD

Los factores de progresión que pueden influir en la evolución a ERC e inicio de TRS en la PQRAD se pueden clasificar en: clínicos, de laboratorio, ambientales, radiológicos y genéticos (Figura 5).

1.2.6.1 Predictores clínicos

Los individuos con diagnóstico precoz de HTA, episodios de macrohematuria y rupturas quísticas frecuentes presentan un peor pronóstico de la función renal.¹¹¹⁻¹¹³

1.2.6.2 Predictores ambientales

La cafeína, la alta ingesta proteica, la baja ingesta de agua, y el hábito tabáquico se han asociado a un peor pronóstico de la función renal. Recientemente se han publicado dos artículos en los que se describe que probablemente la cafeína no tiene relación con la evolución de la PQRAD, pero se necesitan más estudios para validar estos datos.¹¹⁴⁻¹²¹

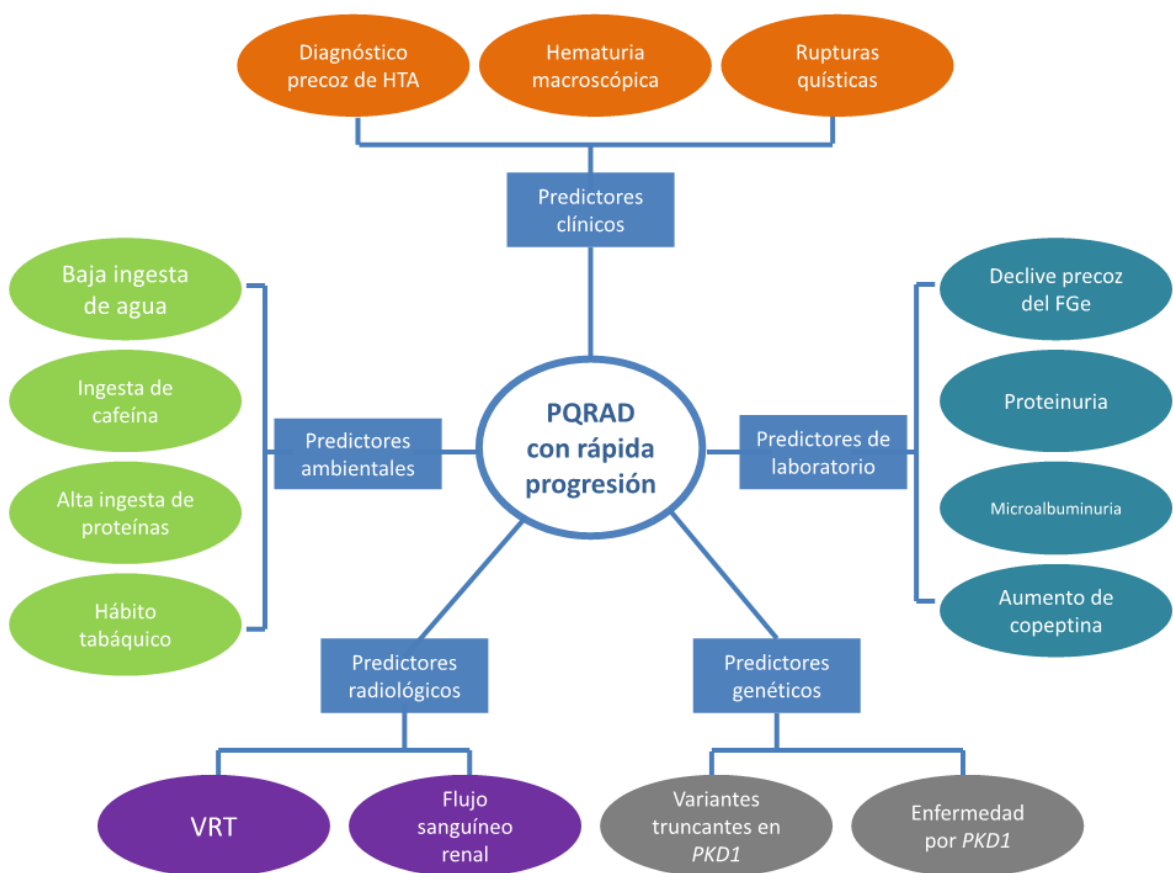


Figura 5: Factores de progresión a enfermedad renal crónica grado 5 y terapia renal sustitutiva en poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). (FGe: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensión arterial; VRT: volumen renal total) Adaptación del artículo de Schrier *et al.*¹²²

1.2.6.3 Predictores de laboratorio

El descenso del FG en etapas tempranas de la enfermedad es un signo de mal pronóstico renal. La albuminuria, la proteinuria y los niveles elevados de copeptina se han asociado a un peor pronóstico renal en pacientes con PQRAD.^{88,91-93}

1.2.6.4 Predictores genéticos

Los pacientes con variantes patogénicas en el gen *PKD2* tienen un mejor pronóstico renal que los *PKD1*, con una edad media de inicio de TRS de 79 años versus 58 años respectivamente. Por otra parte, las variantes truncantes en *PKD1* tienen peor pronóstico renal (edad de inicio de TRS: 55,6 años) que las no-truncantes (edad de inicio de TRS: 67,9 años).^{73,123,124} También se han descrito algunos casos de fenotipos atípicos, intermedios o leves, atribuidos a la presencia de alelos hipomórficos en los genes *PKD*^{75,76,125-128} o a genes modificadores como se ha comentado previamente.¹²⁹

La combinación de factores clínicos y genéticos, han facilitado la creación de un algoritmo de predicción denominado PROPKD score (Figura 6), que facilita la estratificación del riesgo del declive del FGe y la progresión a ERC y TRS en individuos con PQRAD.^{123,130}

Para utilizar este score de riesgo para enfermedad rápidamente progresiva se utilizaron las variables: sexo, tipo de variante genética (*PKD1/PKD2*, truncante/no-truncante), eventos urológicos y/o presencia de HTA antes de los 35 años.

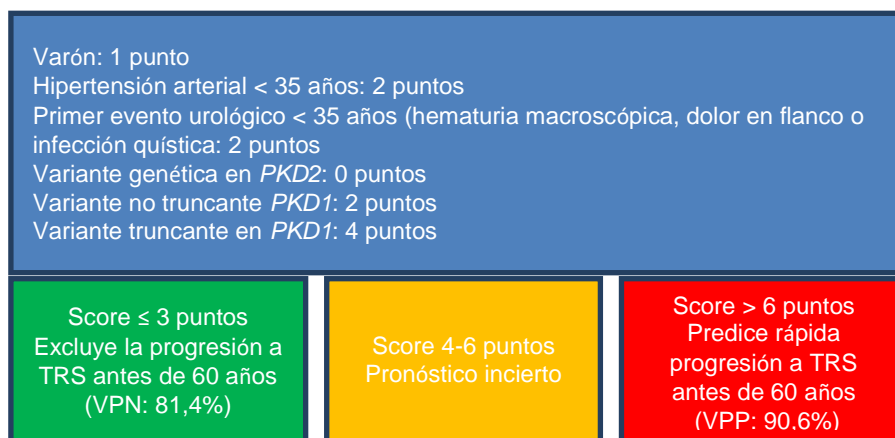


Figura 6: PROPKD score para valorar rápida progresión en poliquistosis renal autosómica dominante. TRS: terapia renal sustitutiva; VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo. *Adaptado de Cornec-Le Gall E. et al.*¹²³

1.2.6.5 Predictores radiológicos

El incremento en el VRT se produce a lo largo de la evolución clínica de la PQRAD. Sin embargo, durante un largo período de tiempo, debido a la hiperfiltración glomerular, la función renal se mantiene normal a pesar del aumento del VRT.¹³¹

El estudio CRISP ha demostrado, mediante un seguimiento con pruebas radiológicas durante 13 años, que el VRT ajustado por altura predice la velocidad del deterioro de la función renal en PQRAD.^{84,132} A partir de este estudio, se pudo asignar una categoría a cada grupo de pacientes, de acuerdo a la velocidad de crecimiento anual del VRT ajustado por altura (1A <1,5%; 1B: 1,5-3%; 1C: 3-4,5%; 1D: 4,5-6% y 1E >6%). El VRT se midió mediante RM o TC aplicando la fórmula del elipsoide (Figura 7). La combinación de datos demográficos, radiológicos y de la función renal han facilitado la creación de una herramienta de predicción denominada clasificación por imagen de la Clínica Mayo (Figura 8), que facilita la estratificación del riesgo del declive del FG y la progresión a inicio de TRS en individuos con PQRAD.¹³³

La longitud renal > 16,5 cm mediante ecografía en pacientes < 45 años también ha demostrado ser una herramienta útil para valorar la RP en PQRAD.¹³⁴

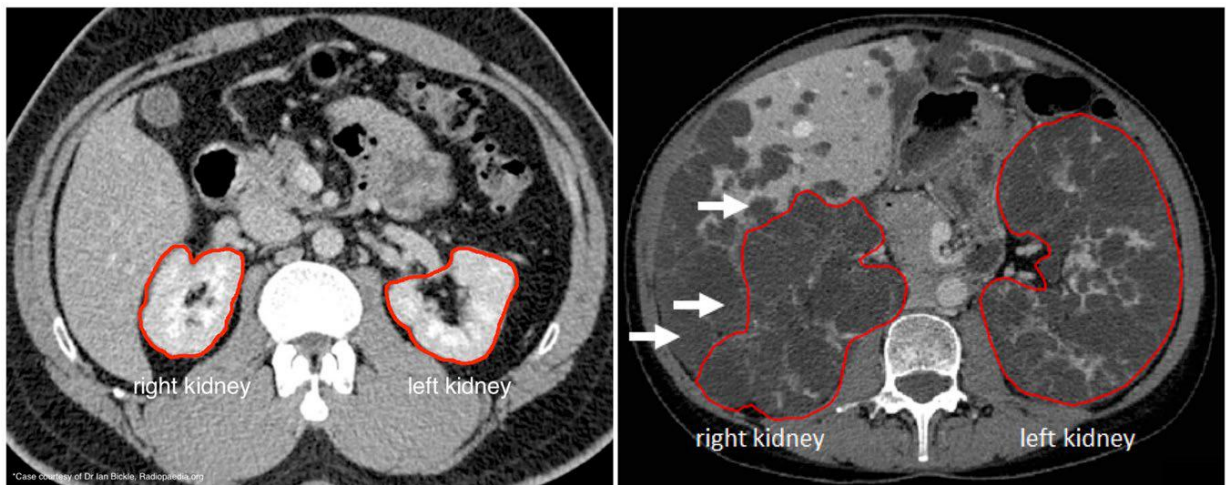


Figura 7: Segmentación renal en riñones con poliquistosis renal autosómica dominante aplicando la fórmula del elipsoide. Extraído de *Kanishka Sharma et al.*¹³⁵

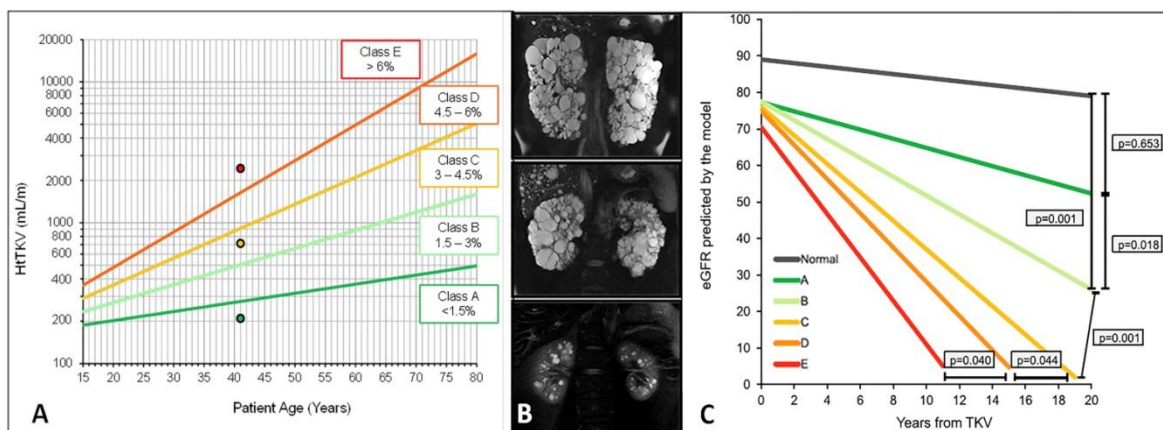


Figura 8: Clasificación radiológica en poliquistosis renal autosómica dominante, que predice los cambios en el filtrado glomerular. A) La clasificación de los grupos A a E se basa en el volumen renal total ajustado por la altura (htTKV) y la edad en el momento de la imagen, suponiendo unas tasas de crecimiento renal de < 1.5%, 1.5-3%, 3-4.5%, 4.5-6 %, o >6% por año y un htTKV inicial teórico de 150 ml/m; los puntos de colores corresponden a los pacientes en el panel B. B) Resonancias magnéticas de 3 pacientes de 41 años de edad para las clases A (abajo), C (medio) y E (arriba), respectivamente. C) Declive del filtrado glomerular estimado en una cohorte de 376 pacientes estratificados por clase de imagen (20.23, 21.33, 22.63, 23.48 y 24.78 ml/min/1.73m² por año para las clases A a E, respectivamente. Extraído de *Chebib and Torres*.¹³⁶

En función de estos predictores, en el año 2016, en vista de la aprobación de un tratamiento por la agencia europea del medicamento para la PQRAD (tolvaptán), el grupo de trabajo europeo *Working Group Inherited Kidney Diseases (WGIKD)* publicó un algoritmo que facilitaba la identificación de los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva para beneficiarse del tratamiento.⁸⁰

El algoritmo consistía en varios pasos, de acuerdo con ciertos rangos de FGe y rangos por edades, la valoración retrospectiva del declive del FGe y del VRT, el tamaño renal por ecografía, el PROPKD score y los antecedentes familiares (Figura 9). Actualmente este algoritmo ha quedado obsoleto tal como se menciona en la página web de la *European Renal Best Practice*.

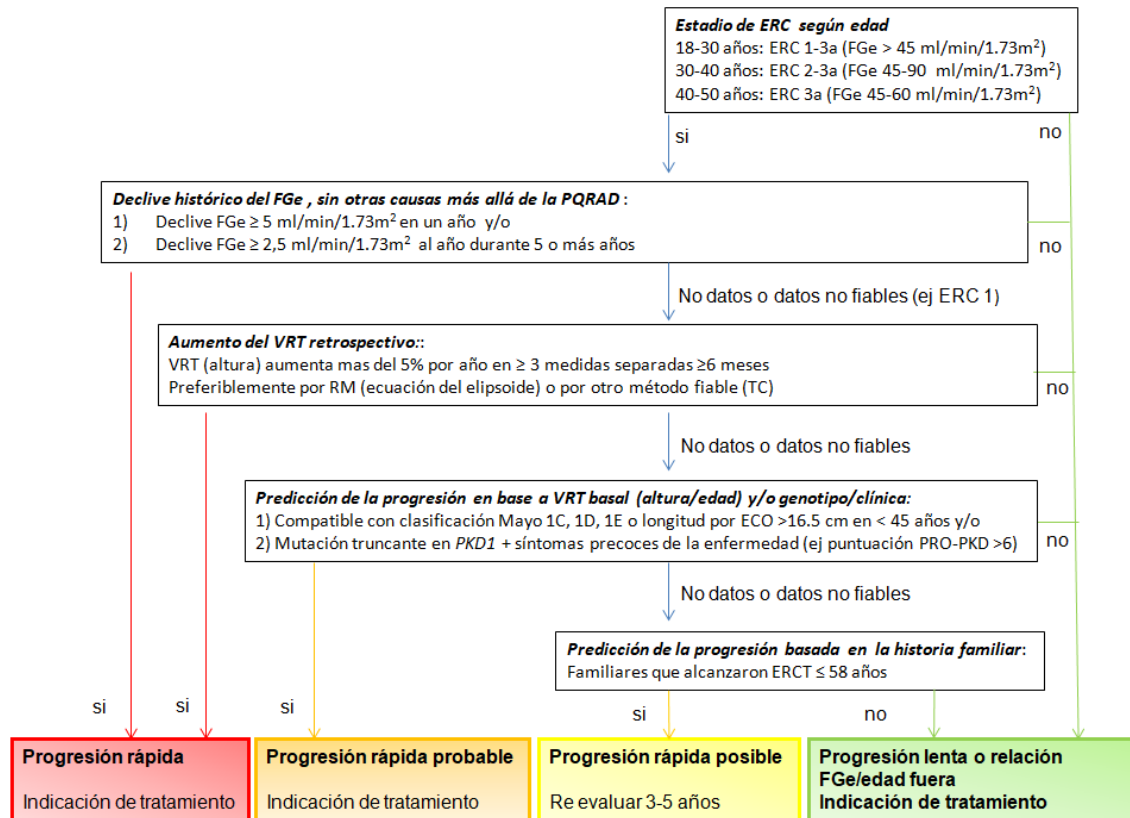


Figura 9: Algoritmo de predicción de rápida progresión de poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). ECO: ecografía renovesical, ERC: enfermedad renal crónica, ERCT: enfermedad renal crónica en terapia renal sustitutiva, FGe: filtrado glomerular estimado, VRT: volumen renal total, Adaptación de *Gansevoort et.al.*⁸⁰

1.2.7 Tratamientos para la poliquistosis renal autosómica dominante

1.2.7.1 Antagonistas de la vasopresina

El tolvaptán es un antagonista de los receptores V2 de la vasopresina, que se expresan en la nefrona distal (túbulo colector), enlenteciendo el desarrollo de los quistes renales y la progresión a ERC con TRS en individuos con PQRAD. Este fármaco disminuye los niveles de AMPc en las células quísticas, lo cual conduce a disminuir la secreción de fluidos al interior del quiste, así como la proliferación celular. Probablemente se encuentra involucrado en otros mecanismos adicionales de renoprotección, como ciertos efectos sobre la hemodinámica renal (hiperfiltración glomerular o efecto antiinflamatorio).

Se han realizado estudios aleatorizados con más de 1000 pacientes, que han demostrado que el tolvaptán reduce el incremento del VRT, mejorando los

síntomas provocados por el volumen renal, como el dolor. En el estudio TEMPO 3:4 (1445 pacientes de 18-55 años con Creatinina ≥ 60 ml/min/1.73m² y VRT ≥ 750 ml con una duración de 3 años) se ha demostrado que tolvaptán, reducía el crecimiento del VRT en un 49% y la caída del FGe por la inversa de la creatinina plasmática un 26% comparado con placebo.⁵¹

Posteriormente se realizó una extensión de este ensayo denominado TEMPO 4:4, que demostró la persistencia de los efectos positivos del fármaco sobre el FGe, de manera que el inicio precoz del tolvaptán se asoció a una mejor conservación de FG.¹³⁷ Por otro lado, se llevó a cabo el estudio REPRISE, incluyendo pacientes hasta ERC-G4 y con edades entre 18-65 años, demostrando una reducción de la caída del FGe del 35% (2,34 vs 3,61 ml/min/1,73m² en el grupo tratado con tolvaptán vs placebo) al año de tratamiento.⁵² También se ha realizado un seguimiento durante 11 años en pacientes en tratamiento con tolvaptán, demostrando su efecto a largo plazo.¹³⁸ A la vista de estos resultados, en el año 2015, la Agencia Europea del medicamento aprobó este fármaco para los pacientes con PQRAD y enfermedad rápidamente progresiva.¹³⁹

Respecto a los efectos adversos del tolvaptán, entre el 65-95% de los pacientes presentan acuareisis, por lo que los pacientes deben mantener una correcta ingesta líquida para evitar deshidratación e hipernatremia. También se han descrito casos de hepatotoxicidad idiosincrática, poco frecuente, pero con posibilidad de daño hepático grave. Además, puede producir aumento del ácido úrico con ataques de gota.⁵¹

1.2.7.2 Inhibidores de mTOR

Los inhibidores de mTOR (everolimus, sirolimus y rapamicina) no han demostrado ser eficaces en varios ensayos clínicos.¹⁴⁰⁻¹⁴⁴

1.2.7.3 Análogos de la somatostatina

La somatostatina produce una inhibición de la secreción de fluidos y de la proliferación celular,¹⁴⁵ por lo que el efecto de los análogos de la somatostatina consiste en retrasar el aumento del volumen renal y disminuir el deterioro de la

función renal.^{146,147} Sin embargo, en el estudio ALADIN fase 3, un análogo denominado octreotide no ha demostrado asociación significativa en el enlentecimiento del deterioro de la función renal ni en la disminución del VRT después de 3 años de tratamiento.¹⁴⁸ Se realizó otro ensayo, denominado DIPAK1 que incluía pacientes con PQRAD avanzada (FGe 30–60 ml/min/1,73m²) tratados con lanreotide, pero tampoco demostró ser eficaz en la disminución del FGe aunque sí demostró una disminución significativa del aumento del VRT.^{149,150} Si bien el efecto de estos análogos no es muy prometedor a nivel renal, sucede lo contrario a nivel hepático, en donde el tratamiento prolongado disminuye el volumen de los quistes hepáticos de la PQRAD, pero vuelven a aumentar de tamaño al suspender el tratamiento.^{147,151,152}

Estos fármacos tienen efectos adversos como alteraciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal y flatulencia), colelitiasis, mayor número de infecciones a nivel hepático y tendencia a la hiperglucemia.¹⁵¹

1.2.7.4 Tratamiento de la hipertensión arterial

El consenso de KDIGO sobre PQRAD y el de la Sociedad Española de Nefrología recomiendan cambios en el estilo de vida, mantener un peso adecuado, realizar ejercicio físico aeróbico de forma regular, abandonar el hábito tabáquico y limitar el consumo de sal.^{40,56}

Dado que el principal mecanismo etiológico de la HTA parece ser la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), los IECA y ARA II deben ser los fármacos antihipertensivos de primera línea.¹⁵³ El uso combinado de IECA y ARA II, de acuerdo al estudio HALT, no demostró beneficios adicionales sobre el uso individual ni en progresión de la PQRAD ni en perfil cardiovascular, por lo que su uso conjunto no está contraindicado pero no se recomienda.^{98,99} Los bloqueantes de los canales de calcio (por su teórico efecto en la depleción de calcio intracelular, ya de por sí disminuido) y los diuréticos (porque producen activación del SRAA) deberían reservarse para los casos de HTA resistente y para aquellos pacientes con ERC avanzada y sobrecarga hídrica, con lo que los betabloqueantes serían los fármacos antihipertensivos de segunda línea.¹⁵³ A pesar de estas consideraciones teóricas sobre los diuréticos, en los estudios

HALT, la segunda línea de tratamiento tras el bloqueo del SRAA fue un diurético, en consonancia también con las recientes guías europeas sobre HTA en la ERC¹⁵⁴ y la tercera, metoprolol.⁵⁶

1.2.7.5 Otros tratamientos

Se han identificado otras posibles dianas terapéuticas que podrían enlentecer el crecimiento de los quistes renales en la PQRAD, por lo que se encuentran en marcha estudios con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos antiproliferativos e incluso la elevada ingesta de agua. También se está estudiando el efecto de la metformina, vitamina B3 o niacinamida, venglustat, terapias con microRNAs, etc.⁶⁶

1.3. Síndrome de Alport

1.3.1 Generalidades

El SA es una entidad sistémica de causa genética que se caracteriza por afectación renal, auditiva y ocular en diferentes grados según el patrón de herencia. La incidencia es de 1/1000 nacidos y aproximadamente el 60% de los casos presentan herencia ligada al cromosoma X, el 15% un patrón de herencia autosómica recesiva y, en creciente aumento diagnóstico, cerca del 20% de los casos presentan a un patrón autosómico dominante. Estos porcentajes están cambiando de acuerdo a las últimas publicaciones en estudios basados en secuenciación masiva en los que se ha observado que la segunda causa monogénica de ERC y TRS se debe a variantes patogénicas en los genes del colágeno IV (*COL4A3* 9%, *COL4A4* 7% y *COL4A5* 14%).³⁵ Durante mucho tiempo se han descrito 4 entidades aparentemente diferentes a nivel clínico pero con la misma alteración genética: 1) hematuria familiar benigna, 2) enfermedad de la membrana basal delgada, 3) portadores de SAAR y 4) SAAD. Estas 4 entidades se caracterizan a nivel molecular por una variante patogénica en heterocigosis en

uno de los genes *COL4A3* y *COL4A4*; pero clínicamente la 1ª entidad asume que los individuos se mantienen con microhematuria sin llegar a ERC y TRS, la 2ª hace referencia a un hallazgo histológico en un momento dado sin aparente evolución a ERC y TRS, la 3ª describe a los progenitores de pacientes con SAAR que pueden o no tener afectación renal y la 4ª describe los casos de microhematuria familiar que evolucionan a TRS. Existe una amplia discusión a nivel de expertos mundiales en como unificar el nombre de estas 4 entidades. Tanto nuestro grupo como muchos otros apoyan el nombre de SAAD para englobar estas 4 entidades que comparten una misma causa genética y a nivel clínico pueden manifestarse en diferentes estadios evolutivos con un amplio espectro fenotípico (Figura 10).

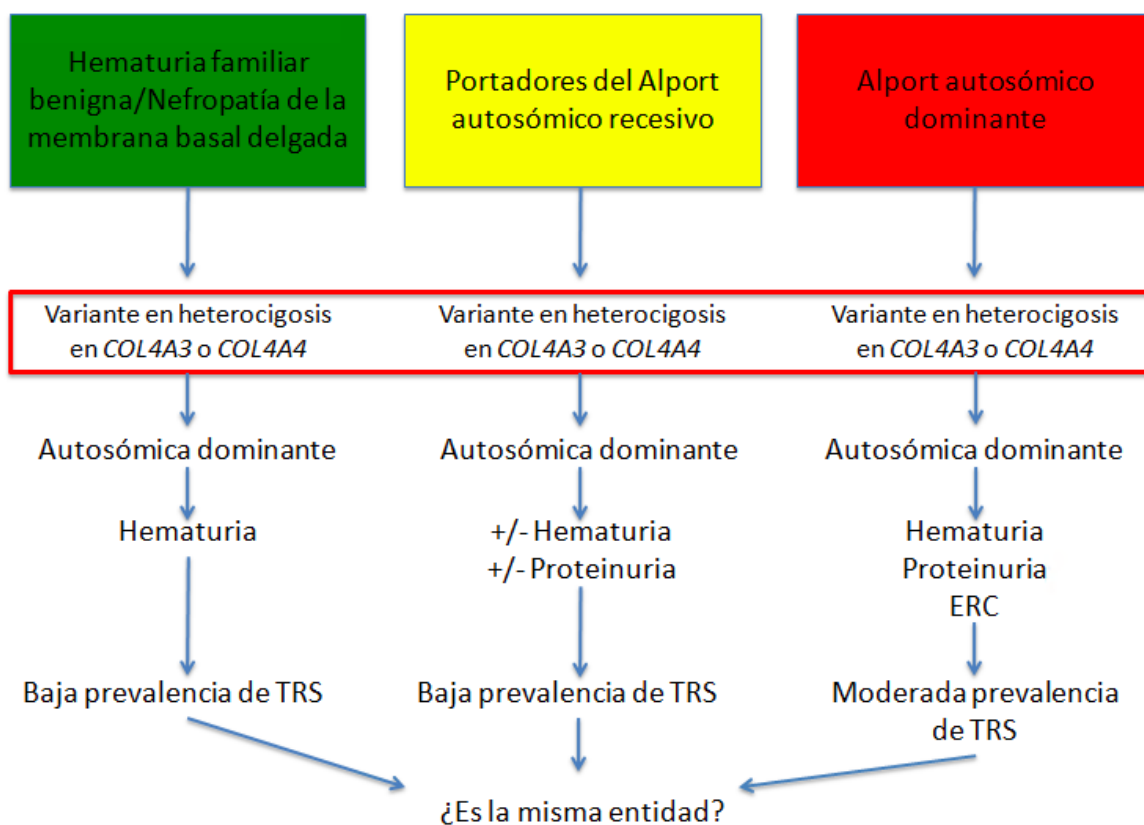


Figura 10: Espectro clínico de los individuos con variantes genéticas en heterocigosis de los genes *COL4A3* y *COL4A4*.

ERC: enfermedad renal crónica. TRS: terapia renal sustitutiva.

1.3.2 Evolución histórica del síndrome de Alport

En 1927 Cecil Alport describió una familia con varios miembros con hematuria, hipoacusia y ERC.¹⁵⁵ Varios años más tarde en 1966, Kefalides fue el primero en describir la presencia de colágeno IV en la MBG¹⁵⁶ y en 1970 se identifica mediante microscopía electrónica la MBG como la estructura alterada en el SA, caracterizada por presentar un adelgazamiento y engrosamiento irregular multilaminado.¹⁵⁷

El descubrimiento de los genes causantes del SA se produjo dos décadas más tarde: en 1990 se identificó el gen *COL4A5*, localizado en el cromosoma Xq22.3, y en 1992 y 1994 se identificaron los genes *COL4A3* y *COL4A4*, respectivamente.^{158–161}

El SA pertenece a un grupo de enfermedades englobadas como hematurias familiares. Desde la introducción de la secuenciación masiva de genes, el diagnóstico genético de las hematurias familiares ha ido en aumento, describiéndose variantes patogénicas no sólo en los genes del colágeno IV, sino que también se ha ampliado el abanico de enfermedades con la descripción de nuevos genes causantes de hematurias familiares como el gen *CFHR5* involucrado en patologías del complemento, el gen *MYH9* causante del síndrome de Epstein, el gen *FN1* causante de glomerulopatía por depósitos de fibronectina autosómica dominante entre otros.¹⁶² Además, se ha observado que cerca del 30% de los casos esporádicos y familiares de GESF analizados mediante WES, son de causa genética con notable presencia de variantes genéticas en los genes del colágeno IV.^{35,163–166}

1.3.3 Bases moleculares del síndrome de Alport

Las membranas basales son las estructuras que sostienen las células epiteliales y endoteliales. El colágeno tipo IV es el mayor componente de las membranas basales y está formado por una familia de proteínas comprendidas por 6 cadenas que se denominan desde $\alpha 1$ hasta $\alpha 6$. Cada una de estas cadenas tiene un dominio colágeno, un dominio no colágeno C-terminal (NC1) y un dominio no colágeno N-terminal (7S). El dominio colágeno está formado por residuos que

contienen una secuencia en triplete repetitiva de Glicina (Gly-X-Y), en donde X e Y representan una variedad de otros aminoácidos.^{167,168} Estas cadenas se asocian en trímeros formando una triple hélice denominada protómero. El ensamblaje comienza por el dominio NC1 mediante el establecimiento de puentes disulfuro para los que los residuos cisteína son fundamentales y progresa hacia el dominio 7S (Figura 11).

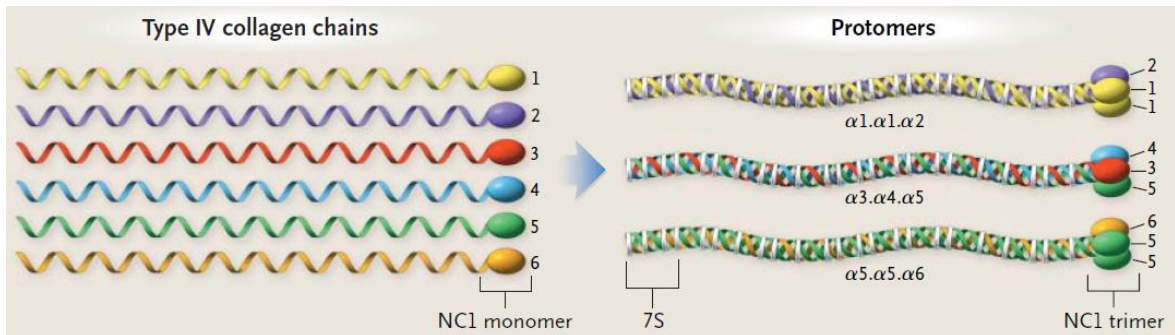


Figura 11: Organización de la triple hélice del colágeno tipo IV. Extraído de *Hudson B et al.*¹⁶⁹

La dimerización de dos protómeros a través de los dominios C-terminales y la tetramerización de 4 protómeros mediante enlaces covalentes establecidos por los dominios N-terminales da lugar a la red de colágeno IV (Figura 12).¹⁷⁰

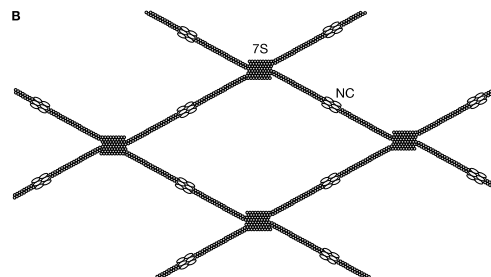


Figura 12: Esquema de dos moléculas uniéndose por su extremo no colágeno (NC) y 4 moléculas uniéndose por su dominio 7S, formando como una red. Extraído de *Gubler MC.*¹⁷⁰

El colágeno tipo IV es secretado por las células endoteliales y epiteliales formando redes poligonales, que interactúan con lamininas, nidogenos, proteoglicanos y otras glicoproteínas para formar las membranas basales. Estos enlaces forman un andamiaje para el depósito de otras glucoproteínas de la matriz y para la unión celular.

A nivel renal, la barrera de filtración glomerular comprende tres capas: podocitos, la MBG y células endoteliales. Esta barrera capilar, es una pared especializada que permite una ultrafiltración selectiva mientras retiene las células circulantes y las proteínas plasmáticas. La barrera es selectiva al tamaño y la carga de las moléculas plasmáticas (Figura 13).¹⁷¹⁻¹⁷³

En el desarrollo normal del riñón, las cadenas de colágeno IV $\alpha 1$ y $\alpha 2$ predominan en la MBG primitiva de los glomérulos inmaduros. La formación de asas capilares dentro de los glomérulos en maduración está asociada con la sustitución por cadenas de colágeno IV $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ en la MBG.

A medida que progresa la maduración glomerular, las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ se convierten en las cadenas de colágeno IV predominantes en la MBG.

En el SA, la ausencia o la subexpresión de las cadenas de colágeno IV $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ y posiblemente $\alpha 6$ en la MBG, se traduce en una MBG débil ante noxas diversas y su daño progresivo causa microhematuria y proteinuria (Figura 13).

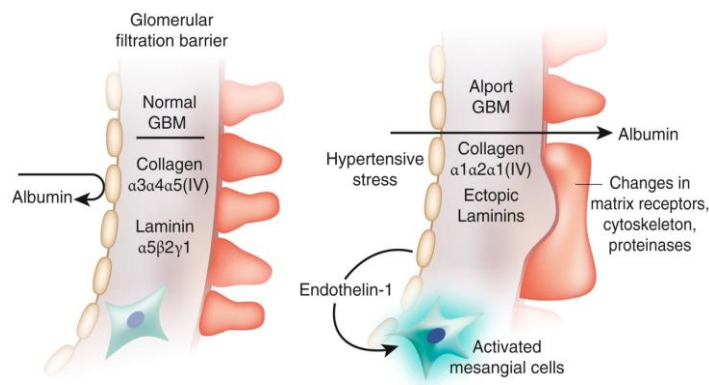


Figura 13: Fisiopatología de la proteinuria en el síndrome de Alport (SA). La barrera de filtración glomerular normal (izquierda) formada por la membrana basal glomerular (MBG), el colágeno IV $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$, laminina $\alpha 5\beta 2\gamma 1$, células endoteliales normales y podocitos normales, es generalmente impermeable a la albúmina. En el SA (derecha), la MBG contiene colágeno IV $\alpha 1\alpha 2\alpha 1$ e isoformas de laminina ectópica, que alteran la expresión de los receptores de la matriz y la distribución de las proteínas del citoesqueleto, provocando el borramiento de los pies de los podocitos, cambios en los receptores y aumentando la secreción de proteinasas. La secreción de endotelina-1 por las células endoteliales del SA activa las células mesangiales. En conjunto, estos cambios degradan barrera de filtración y alteran la permeabilidad. Extraído de *Abrahamson et al.*¹⁷⁴

Una variante genética patogénica que afecta a una de las tres cadenas que conforman la red $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ del colágeno IV, no solo altera esa cadena sino también las otras dos cadenas y, en consecuencia, provoca la desestructuración de la MBG.

La mayoría de las variantes genéticas de cambio de aminoácido, en inglés denominadas *missense*, en los genes del colágeno IV, se producen en codones codificadores de glicina del dominio colágeno (Gly-X-Y). La presencia de un aminoácido de mayor tamaño o estructura química muy distinta en una posición de glicina, presumiblemente creará un plegamiento anómalo de la triple hélice exhibiendo una mayor susceptibilidad a la proteólisis. La posición de la glicina sustituida, o el aminoácido sustituyente en sí mismo, puede influir en el plegamiento de la proteína y posiblemente en la gravedad del fenotipo clínico.¹⁷⁵

1.3.4 Diagnóstico del síndrome de Alport

1.3.4.1 Diagnóstico clínico

Los pacientes con SA pueden presentar hematuria, proteinuria, ERC, HNB y alteraciones oculares. Suelen tener antecedentes de familiares con uno o más síntomas, pero también pueden ser casos *de novo*.¹⁷⁶

1.3.4.2 Diagnóstico genético

Es el *gold standart* para el diagnóstico del SA.^{176,177} Se puede realizar mediante secuenciación masiva de un panel de genes que incluya únicamente los 3 genes responsables del SA *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*, aunque es aconsejable que el panel incluya también otros genes causantes de glomerulopatía o ERH para facilitar el diagnóstico diferencial con otras hematurias familiares, sobre todo en los pacientes con clínica atípica.^{34,178} También se puede realizar el diagnóstico genético del SA mediante WES.³⁵

1.3.4.3 Biopsia renal

Actualmente no se utiliza de rutina, excepcionalmente se indica para aquellos casos con un aumento notable de la proteinuria o deterioro de la función renal que

no presenten una evolución habitual de la enfermedad y se sospeche otra patología renal asociada.

Las cadenas de colágeno IV tienen una amplia distribución en los tejidos corporales (Tabla 3), lo cual ha permitido estudiar al SA mediante análisis de los tejidos cuando el diagnóstico genético era menos accesible.

En el microscopio óptico, los hallazgos histológicos en etapas tempranas suelen ser normales o puede observarse una ligera hipertrofia de los podocitos con rigidez de la pared capilar. Con la evolución de la enfermedad, se puede observar un engrosamiento focal y segmentario de la MBG con las tinciones de plata, asociado a un engrosamiento mesangial progresivo. Posteriormente se observa GESF, luego difusa, que termina conduciendo a la esclerohialinosis renal completa. En el análisis por microscopía electrónica de la biopsia renal la lesión histológica característica de SA es la alternancia entre engrosamiento y adelgazamiento difuso de la MBG con contornos exteriores e interiores irregulares (Figura 14).

También se ha descrito la presencia de células espumosas a nivel intersticial, sobre todo en pacientes con proteinuria importante mantenida. La inmunofluorescencia es inicialmente negativa; sin embargo, se pueden observar depósitos débiles e irregulares de IgG, IgM, C1q y/o C3. Ninguna de las alteraciones anteriores observadas al microscopio óptico son específicas.¹⁷⁹ Utilizando anticuerpos monoclonales, en alrededor del 70-80% de los varones, la biopsia renal muestra una ausencia de las cadenas de colágeno IV $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ en la MBG y en la membrana basal tubular distal; ausencia de $\alpha 5$ - $\alpha 6$ en la capsula de Bowman y en membranas basales del túbulo colector. Esta distribución anormal está asociada a una fuerte expresión de las cadenas $\alpha 1$ - $\alpha 2$ del colágeno IV en la MBG que habitualmente se expresan en el mesangio.

1.3.4.4 Biopsia de piel

La biopsia de piel no se utiliza para diagnóstico del SA actualmente. Los varones con SALX pueden no tener expresión de la cadena del colágeno IV $\alpha 5$ a nivel de la membrana basal de la epidermis, facilitando la orientación diagnóstica ante un cuadro de hematuria familiar, proteinuria y/o síntomas extrarrenales. Mediante

anticuerpos monoclonales, los pacientes con SALX, muestran ausencia de las cadenas de colágeno IV $\alpha 5$ - $\alpha 6$ en la membrana basal epidérmica donde normalmente se encuentra presente.

Cadenas colágeno IV	Tejidos
$\alpha 1$	Todas las membranas basales
$\alpha 2$	Todas las membranas basales
$\alpha 3$	Membrana basal glomerular Membrana basal del túbulo distal Membrana de Descemet ocular Cápsula del lente anterior Pulmón Cóclea
$\alpha 4$	Membrana basal glomerular Membrana basal del túbulo distal Membrana de Descemet ocular Cápsula del lente anterior Pulmón Cóclea
$\alpha 5$	Membrana basal glomerular Membrana basal del túbulo distal Membrana de Descemet ocular Cápsula del lente anterior Pulmón Cóclea Membrana basal de la epidermis
$\alpha 6$	Membrana basal del túbulo distal Membrana basal de la epidermis

Tabla 3: Distribución del colágeno IV en los tejidos

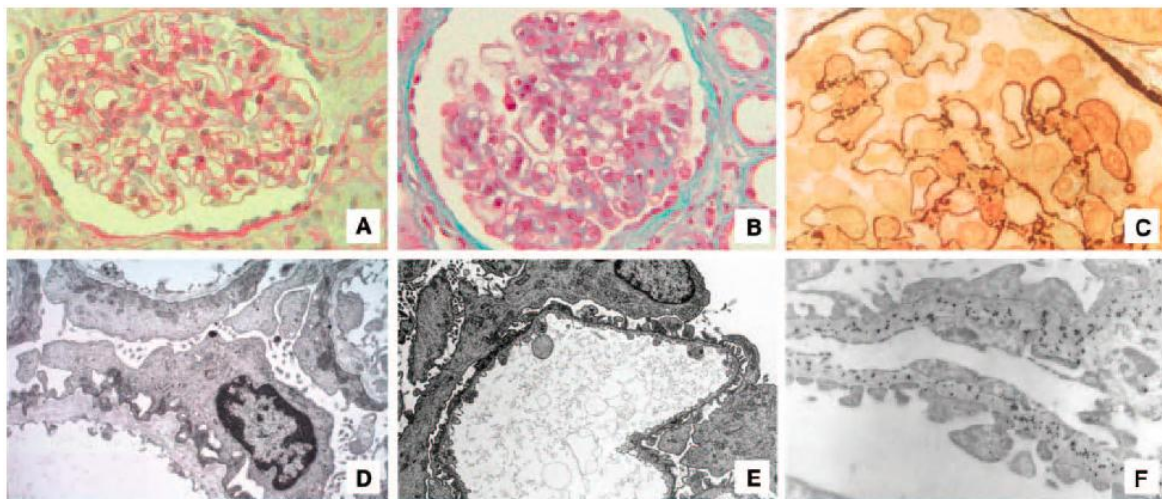


Figura 14: Síndrome de Alport. Microscopía óptica (A-C): A) Hipertrofia de podocitos en una muestra de biopsia temprana (Tricrómico-verde claro x250), B) Rigidez y engrosamiento moderado de la membrana basal glomerular (MBG) y esclerosis glomerular segmentaria (Tricrómico-verde claro x250), C) Engrosamiento irregular de la MBG (Metenamina de plata x450). **Microscopía electrónica (D-F):** D) Distribución irregular de segmentos gruesos y delgados de la MBG (acetato de uranilo-citrato de plomo x7000), E) MBG difusamente delgada (acetato de uranilo-citrato de plomo x11000), F) Microscopía de inmunogold. Anticuerpo anti-cadena 1 (IV): distribución de la partícula de oro dentro del espesor total de la MBG (x8000). Extraído de *Heidet L. and Gubler M.C.*¹⁷⁹

1.3.5 Manifestaciones clínicas

1.3.5.1 Afectación renal

La microhematuria suele ser constante en el SA. Los varones con SALX tienen microhematuria desde edades tempranas y algunas veces suelen presentar episodios de macrohematuria en relación con cuadros catarrales o de forma independiente de los mismos. Las mujeres con SALX pueden tener microhematuria intermitente. Los pacientes con SAAR tienen microhematuria persistente sin diferencia entre sexos. Los pacientes SAAD (todos aquellos individuos con variantes patogénicas en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4*), pueden tener microhematuria persistente o intermitente.

La albuminuria en las enfermedades renales crónicas como en el SA, es un indicador temprano de daño renal con potencial progresión a proteinuria, ERC e inicio de TRS.^{180,181}

Los varones con SALX desarrollan proteinuria y cerca del 60% evolucionan a ERC con TRS antes de los 30 años y el 90% antes de los 40 años.¹⁸²

En el pasado se consideraba que las mujeres con SALX sólo eran portadoras de la enfermedad debido a la presencia de dos cromosomas X como factor protector. Sin embargo, se ha observado que el 12% de las mujeres con SALX desarrollan ERC-G5 con inicio de TRS hacia los 40 años, el 30% a los 60 años y el 40% a los 80 años.¹⁸³ Recientemente se ha publicado un artículo de una cohorte japonesa de 275 mujeres con SALX, cuya edad media de supervivencia renal es de 65 años.¹⁸⁴ Las mujeres con SALX no deberían ser donantes renales de sus hijos debido al propio riesgo de ERC e inicio de TRS, por eso es muy importante determinar si las madres presentan la variante patogénica *COL4A5* identificada en el hijo, ya que alrededor del 15% de los varones afectados presentan una variante *COL4A5 de novo*.^{176,185} Las mujeres con SALX deberían considerarse como última opción como donantes renales.¹⁸⁶

La mayoría de los pacientes con SAAR desarrollan proteinuria significativa en edades pediátricas o en la adolescencia, alcanzado ERC-G5 y TRS antes de los 30 años.²³

Se han publicado cohortes pequeñas con SAAD, la mayoría de ellas sesgadas por un fenotipo preestablecido. La evolución a ERC-G5 y TRS en los pacientes con SAAD parece ser infrecuente.^{18,164}

Cuando los pacientes con SA reciben un trasplante renal, existe la posibilidad que desarrollen anticuerpos anti-MBG, similar a la enfermedad de Goodpasture. Estos casos han ido disminuyendo con los años debido a la mejoría en los tratamientos inmunosupresores.¹⁸⁷ Las mujeres con SALX no desarrollan enfermedad anti-MBG post-trasplante renal porque su cromosoma X normal le aporta la tolerancia para la cadena $\alpha 5$ del colágeno IV del injerto renal.¹⁸⁸

1.3.5.2 Manifestaciones clínica extrarrenales

Afectación auditiva

El SA puede cursar con HNB que no es congénita, es decir que no se manifiesta en el momento del nacimiento sino que aparece años más tarde. No suele ser absoluta por lo que es muy infrecuente la necesidad de implantes cocleares. Se produce debido a un defecto de adhesión del órgano de Corti a la membrana basilar.¹⁸⁹ La hipoacusia se detecta mediante audiometría, observando una reducción bilateral para los tonos entre 2000 a 8000 Hz.

En los varones con SALX suele aparecer de forma tardía en la etapa pediátrica o al inicio de la adolescencia y cerca del 80-90% presentan HNB hacia los 40 años. El grado de afectación auditiva suele relacionarse con el grado de afectación renal.¹⁸²

Las mujeres con SALX suelen presentar menor afectación auditiva, manifestándose a edades más tardías incluso si la función renal es normal. La hipoacusia suele estabilizarse y puede requerir la necesidad de audífonos.^{183,185}

Los pacientes con SAAR suelen desarrollar HNB en la adolescencia, sin diferencia entre sexos.

La HNB es rara en pacientes con SAAD o suele aparecer muy tardíamente, pero no hay muchos estudios que lo demuestren.

Afectación ocular

Las lesiones oftalmológicas ocurren en el 30-40% de los varones con SALX y el tipo de lesiones suelen ser similares en los pacientes con SALX y SAAR. En cambio, en los pacientes con SAAD y en las mujeres con SALX es mucho menos frecuente.¹⁹⁰

Las lesiones oftalmológicas características del SA son:

Lenticono anterior: es patognomónica del SA, suele ser bilateral en el 75% de los individuos y no es congénito. Aparece durante la segunda y tercera década de la vida, se asocia a HNB e inicio de TRS antes de los 30 años. Se caracteriza porque la porción central de la lente sobresale en la cámara anterior del cristalino. Es mucho más frecuente en los varones, pero puede manifestarse en mujeres.¹⁸⁵

La frecuencia en los varones con SALX es del 13-15 % y se relaciona más con la presencia de deleciones en *COL4A5* o con la presencia de un codón de parada prematuro que con las variantes genéticas de tipo *missense* o de *splicing*.¹⁸²

Maculopatía: aparece en el 14% de varones con SALX y se caracteriza por la presencia de manchas blanquecinas granuladas en la región perimacular. Si bien no produce pérdida de la visión, algunos casos han desarrollado agujeros maculares debido a un adelgazamiento importante de la retina. Se han descrito casos en mujeres con SALX y en pacientes con SAAR.¹⁹⁰⁻¹⁹²

Las vesículas endoteliales corneales y las erosiones corneales recurrentes suelen ser frecuentes en el SA.¹⁹⁰

Afectación vascular

Aneurismas: se han descrito casos de SA con aneurisma de aorta torácica y abdominal, aneurismas múltiples y aneurisma intracraneal.¹⁹³⁻¹⁹⁷

Fístulas arterio-venosas (FA-V) aneurismáticas: se ha descrito en un trabajo con 40 pacientes con SA y FA-V para diálisis, que el 55% presentaban formación de aneurismas en la FA-V. Esta asociación podría justificarse debido a que la membrana basal vascular presenta colágeno IV anómalo, pero se necesitan más estudios que avalen esta observación.¹⁹⁸

Hipertensión arterial

Hay pocos datos sobre la prevalencia de HTA en pacientes con SA; algunos desarrollan HTA con la edad y con el embarazo, pero también puede estar

asociada al grado de insuficiencia renal. Además hay que considerar que la mayoría de los pacientes con SA reciben tratamiento antiproteinúrico con IECA/ARAII que al mismo tiempo actúan como antihipertensivos.¹⁷⁶

1.3.6 Síndrome de Alport asociado a otras patologías

a) Síndrome de genes contiguos *COL4A5/COL4A6*: Se produce por una gran deleción que elimina total o parcialmente ambos genes, manifestándose clínicamente como SA con leiomiomatosis difusa a nivel del esófago, del árbol traqueobronquial y del aparato genital femenino. También se ha descrito cataratas subcapsulares posteriores en este síndrome.¹⁹⁹⁻²⁰²

b) Complejo AMME (Síndrome de **A**lport, **M**ental, **M**edia y **E**liptocitosis): Se trata de un síndrome de genes contiguos con micro deleciones a nivel del cromosoma X que incluye el gen *COL4A5*.²⁰³⁻²⁰⁵

c) Glomeruloesclerosis segmentaria y focal: En realidad, aunque muchas veces se describe como entidad en sí misma, la GESF es un diagnóstico histológico inespecífico de lesión renal avanzada. En los últimos años se ha descrito un creciente aumento de casos de ERC-G5 e inicio de TRS de causa no filiada con diagnóstico histológico de GESF que se corresponden con el hallazgo de variantes patogénicas en los genes del colágeno IV *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*.^{35,164,206}

d) Nefropatía IgA familiar: *Li Y et. al*, identifican mediante WES variantes patogénicas en los genes del colágeno IV en alrededor del 25 % de una cohorte de pacientes con nefropatía IgA familiar.²⁰⁷

1.3.7 Diagnóstico diferencial

a) Descartar otras entidades que se presentan con hematuria:

- Nefropatía IgA

- Glomerulopatía C3
 - Neoplasias
 - Litiasis
- b) Síndrome de HANAC, está causado por variantes patogénicas en el gen *COL4A1*. Los pacientes pueden presentar un fenotipo completo o atípico caracterizado por: **A**ngiopatía **H**ereditaria, **N**efropatía, **A**neurismas y **C**alambres musculares. Estos pacientes pueden presentar microhematuria, riñones quísticos aumentados o no de tamaño.²⁰⁸
- c) A nivel histológico, existen varias entidades que muestran alteración y laminación de la MBG pero que al realizar el estudio genético ponen en evidencia otras enfermedades:
- Síndrome de Pierson, se debe a la presencia de variantes genéticas en el gen *LAMB2* y la enfermedad se transmite con patrón de herencia autosómico recesivo. Es un síndrome poco frecuente caracterizado por la asociación de síndrome nefrótico congénito y anomalías oculares con microcoria. También se han descrito casos con hipotonía muscular significativa, trastornos del movimiento y retraso psicomotor. Algunos casos atípicos tienden a presentar fenotipos más leves que implican una evolución más tardía a ERC-G5 y TRS.²⁰⁹ Estas características clínicas se asemejan a las del SA.²¹⁰
 - Síndrome de uña-rotula, causado por variantes patogénicas en el gen *LMX1B* con patrón de herencia autosómico dominante. Se caracteriza por una disostosis patelar hereditaria poco frecuente hipoplasia o aplasia de las uñas y rótulas, displasia del codo y presencia de cuernos ilíacos, así como anomalías renales y oculares. La afectación renal ocurre en el 30%-50% de los individuos con síndrome uña-rótula y progresan a TRS aproximadamente el 5 % de los casos.^{211,212}
 - Síndrome renal-coloboma, presenta variantes patogénicas en el gen *PAX2*. Se hereda mediante un patrón autosómico dominante. Se caracteriza por displasia del nervio óptico e hipodisplasia renal. Histológicamente, los riñones presentan oligomeganefronia, es decir, menos glomérulos pero de mayor tamaño. Otros hallazgos renales incluyen riñón displásico

multiquístico y en herradura. Clínicamente se manifiesta con HTA, proteinuria, reflujo vésicoureteral y progresión a ERC-G5 y TRS.^{213,214}

- Nefropatía *MYH9*. Las enfermedades relacionadas con variantes patogénicas en el gen *MYH9* son un grupo de patologías genéticas raras. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante. Este trastorno se caracteriza por la presencia de macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal, hipoacusia y cataratas en edad juvenil o adulta.^{215–217} Históricamente se agrupaban en cuatro síndromes caracterizados por presentar macrotrombocitopenia asociada a otras enfermedades: anomalía de May-Hegglin, síndrome de Fechtner, síndrome de Epstein y el síndrome de Sebastian.²¹⁸ Tanto el síndrome de Epstein como el de Fechtner, en los que la afectación renal está presente, habían sido considerados clásicamente como variantes del SA. Por otra parte, el síndrome de Sebastian y la anomalía de May-Hegglin no presentan afectación renal, manifestándose únicamente por la presencia de inclusiones leucocitarias y afectación ocular o auditiva.^{219–221}

Por estas razones, las patologías asociadas a *MYH9* han sido propuestas como una nueva entidad nosológica que incluye a todos los individuos con variantes patogénicas heterocigotas en el gen *MYH9* independientemente del aspecto de los neutrófilos y el fenotipo clínico.²¹⁷ Los 4 síndromes históricamente conocidos, son entidades genéticamente distintas al SA que es el principal diagnóstico diferencial.

- d) Glomerulopatía por depósitos de fibronectina: presentan variantes en el gen *FN1*.²²²
- e) Genes asociados a la vía del complemento.¹⁷⁷
- f) Síndrome de MELAS por variantes en el gen *COL4A2* a nivel mitocondrial.¹⁷⁷

1.3.8 Correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Alport

1.3.8.1 Síndrome de Alport ligado a X

La progresión a ERC-G5 y TRS en varones con SALX depende, en parte, del tipo de variante genética. Los pacientes con grandes deleciones y variantes truncantes presentan un fenotipo más grave que aquellos con variantes no truncantes.^{158,182,223,224}

En una cohorte de 681 varones con SALX se observó que la edad de inicio de TRS era de 37 años para aquellos pacientes con variantes *missense* y 25 años para aquellos con variantes truncantes.²²⁴ Los varones con SALX con variantes de *splicing* truncante evolucionan a TRS a los 20 años y los de *splicing* no truncantes a los 29 años.²²⁵ Respecto a la influencia de la posición de la variante genética en el pronóstico renal hay discrepancias; en un metanálisis de SALX se observó que los pacientes con variantes *missense* que alteran el residuo de glicina y no glicina en la porción 3' desarrollan de forma precoz ERC-G5 y TRS comparado con los pacientes con variantes *missense* que alteran los residuos glicina en la porción 5' del gen.²²⁶ Otro estudio describe que las variantes de *COL4A5* en la porción 5' se asocian con inicio precoz de TRS.²²⁴

Respecto a la afectación auditiva y ocular; en varones con SALX, se observó que los casos con variantes localizadas en el extremo 5' del gen *COL4A5* manifestaban mayor alteración auditiva y ocular así también los que tenían variantes *nonsense*, *frameshift* o de *splicing*.²²⁴ La presencia de lenticono anterior se ha asociado con deleciones en *COL4A5* y variantes que generan un codón de parada prematuro y no con variantes de tipo *missense* o de *splicing*.¹⁸²

1.3.8.2 Síndrome de Alport autosómico recesivo

La edad de ERC-G5 y TRS suele ser entre los 23-30 años, y se ha observado que el inicio de TRS es a edades más precoces si los pacientes presentan dos variantes de tipo no *missense*.^{23,227}

1.3.8.3 Síndrome de Alport autosómico dominante

Las cohortes publicadas hasta el momento de pacientes con SAAD son pequeñas y no se ha podido demostrar una correlación genotipo-fenotipo. La edad de inicio

de TRS es mucho más tardía en los pacientes con SAAD que en los pacientes con SALX y SAAR, situándose entre los 50-70 años.^{18,228,229}

1.3.8.4 Herencia digénica en el síndrome de Alport.

Se han descrito 3 posibles modelos de herencia digénica: a) herencia autosómica con mutaciones en los genes del colágeno IV en diferentes cromosomas, con un fenotipo intermedio entre las formas de SAAD y SAAR; b) herencia autosómica con mutaciones en dos genes del colágeno IV en el mismo cromosoma; presentando un fenotipo más severo que un SAAD clásico debido a ERCA a los 40 años y c) herencia autosómica no ligada y ligada al cromosoma X, presentando un fenotipo más grave que los casos con variantes en heterocigosis en COL3A3, COL4A4 o mujeres con SALX. En resumen, pacientes con herencia digénica podrían tener peor pronóstico renal.^{34,178,230}

Recientemente se ha propuesto una nueva posible clasificación del SA que se basa en 3 formas de herencia: ligada al cromosoma X, autosómica y digénica (Tabla 4):

Herencia	Gen(es) afectados	Estado genético	Riesgo de iniciar TRS
Ligado a X	COL4A5	Hemicigoto (varones)	100%
		Heterocigoto (mujeres)	> 25 %
Autosómico	COL4A3 o COL4A4	Recesivo (homocigoto o heterocigoto compuesto)	100%
		Dominante	20% o más en aquellos pacientes con factores de riesgo, <1 % en ausencia de factores de riesgo
Digénico	COL4A3, COL4A4 y COL4A5	variantes en COL4A3 y COL4A4 en <i>trans</i>	> 100%
		variantes en COL4A3 y COL4A4 en <i>cis</i>	> 20%
		variantes en COL4A5 y en COL4A3 o COL4A4	>100% (varones afectados)

Tabla 4: Nueva propuesta de clasificación del Síndrome de Alport, adaptado de Kashtan C et. al.²³¹

1.3.9 Tratamientos

Actualmente no existe un tratamiento curativo para el SA. El único tratamiento recomendado consiste en disminuir la proteinuria para enlentecer el inicio de TRS mediante la utilización de IECA/ARAII.^{176,232,233}

1.3.9.1 Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los IECA/ARAII son fármacos antihipertensivos que además actúan como antiproteinúricos, retrasando el deterioro de la función renal.²³⁴ Estos fármacos han demostrado su efecto beneficioso a nivel renal en modelos animales como el perro Samoyed con SALX y en animales experimentales.²³⁵⁻²³⁷

El efecto antiproteinúrico de los IECA/ARAII ha sido demostrado en estudios de cohortes pediátricas con SA.^{12,238,239} Pero la gran evidencia del efecto antiproteinúrico en el SA, se ha demostrado en la cohorte del Registro Europeo de Alport en donde su utilización retrasa el inicio de TRS y mejora la expectativa de vida en todas las formas de SA.^{11,240,241} Por otra parte, se ha demostrado poca evidencia del uso de bloqueantes de la aldosterona en SA^{242,243} y no hay suficiente evidencia como para recomendar el bloqueo dual.²⁴⁴

1.3.9.2 Terapia renal sustitutiva

Cuando los pacientes con SA evolucionan a ERC-G5, las terapias sustitutivas son la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante renal.

El SA constituye el 0,5-2% de los casos en TRS. En los grandes registros, el SA se asocia con inicio de TRS a edades tempranas, el sexo masculino y una mayor probabilidad de recibir un trasplante renal.²⁴⁵ En los datos proporcionados por el Registro ANZDATA se demuestra que con el tiempo, la proporción de pacientes varones con SA disminuye y la edad promedio al comienzo de la TRS aumenta. Al realizar un ajuste de los datos por las comorbidades, se observa que la supervivencia de los pacientes con SA en TRS es mayor, probablemente por ausencia de diabetes, enfermedades autoinmunes y de tratamientos agresivos inmunosupresores.³

En los últimos años se ha observado un retraso en la edad de inicio de la TRS en contexto del aumento de los tratamientos antiproteinúricos.²⁴⁵

En cambio, cuando un paciente con SA recibe un trasplante renal, existe un riesgo de desencadenar una enfermedad post-trasplante por anticuerpos anti-MBG circulantes que pueden actuar directamente sobre las cadenas de colágeno IV “normales” del donante, ya que las reconoce como extrañas. Estos casos han

ido disminuyendo del 2-5% al 0,4% probablemente en el contexto de las mejoras en el tratamiento inmunosupresor.^{3,171,246,247} Varias décadas atrás, se había observado que los pacientes con grandes deleciones en el gen *COL4A5* presentan un pequeño aumento del riesgo de padecer enfermedad de la MBG post-trasplante renal pero no se ha comprobado recientemente.²⁴⁸⁻²⁵⁰

La supervivencia del injerto renal en pacientes con SA es superior debido a que al ser pacientes más jóvenes, presentan mejores condiciones de salud comparados con otras causas de TRS y además al ser de causa genética no existe recurrencia de la enfermedad.

1.3.9.3 Trasplante renal de donantes familiares en síndrome de Alport

Debe considerarse realizar un estudio genético en donantes vivos para descartar la variante patogénica previamente identificada en el caso índice de la familia afecto de SA.

Los familiares que quieran ser donantes renales, tienen un mayor riesgo de HTA, albuminuria/proteinuria y ERC.²⁵¹ Las madres portadoras en el SALX deben considerarse como último recurso como donante renal debido al riesgo de desarrollar ERC-G5 y TRS a edades más tardías. Por el contrario, el 15% de las madres de los niños afectados no son portadoras ya que su hijo tiene una mutación *de novo* y pueden donar un riñón a su hijo.¹⁷⁶

Los familiares de niños con SAAR, que presentan una sola variante patogénica en *COL4A3* y *COL4A4*, si son asintomáticos con presión arterial normal, sin proteinuria ni ERC, en edad relativamente avanzada, pueden considerarse como donantes renales.¹⁷⁶

1.3.9.4 Nuevos tratamientos para el Síndrome de Alport

Se encuentran en estudio varios fármacos para enlentecer el deterioro de la función renal en el SA como la bardoxolona, anti-micro-RNA21, empaglifozina, paricalcitol, hipolipemiantes, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, chaperonas que aporten la estabilidad de las cadenas del colágeno IV, terapias con células madre, etc (Figura 15).²⁴⁴

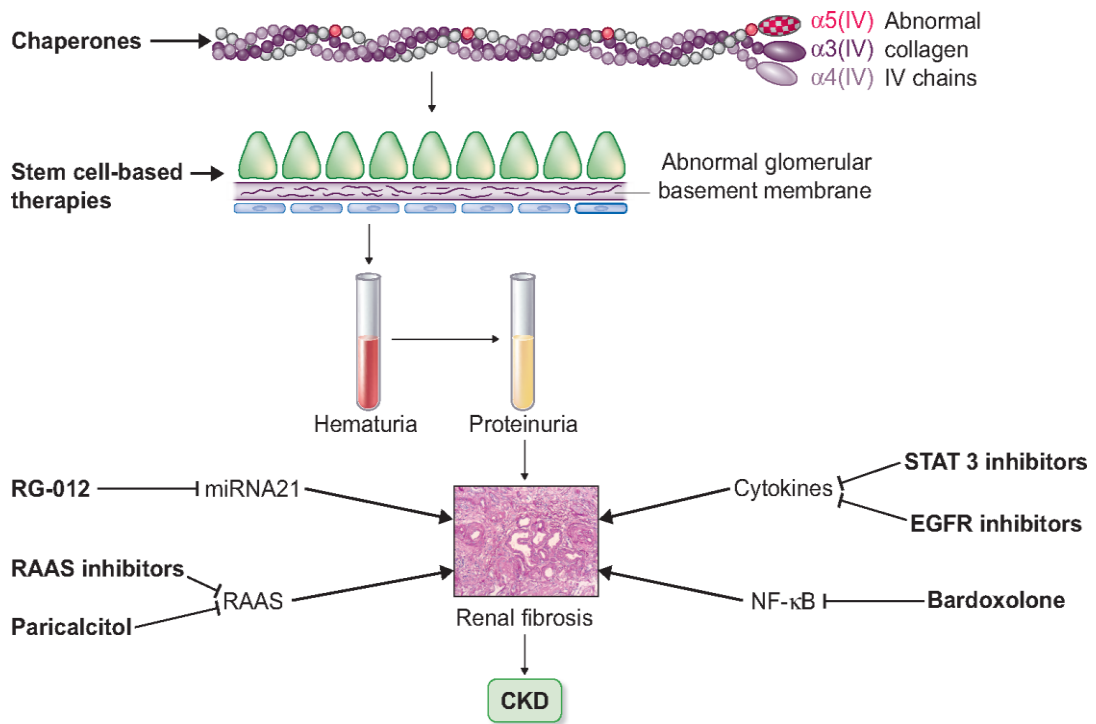


Figura 15: Posibles terapias para el Síndrome de Alport (SA). Las flechas gruesas indican el objetivo de los diferentes medicamentos utilizados para el SA, mientras que las flechas delgadas siguen la patogénesis de la enfermedad. *Extraído de Torra & Furlano.*²⁴⁴

II. HIPÓTESIS

Las nefropatías familiares autosómicas dominantes son la causa más frecuente de inicio de terapia renal sustitutiva del adulto, siendo la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) y el síndrome de Alport las más frecuentes.

Esta tesis pretende contestar las siguientes hipótesis:

- El algoritmo europeo de diagnóstico de rápida progresión para PQRAD ha sido diseñado por expertos pero no se ha validado clínicamente. Dicho algoritmo tiene unos criterios muy restrictivos de selección dejando sin posibilidad de tratamiento a pacientes con rápida progresión de la enfermedad.
- El fenotipo del síndrome de Alport autosómico dominante (SAAD) es poco conocido. Los datos clínicos y genéticos obtenidos a partir de esta tesis nos permitirán realizar una descripción clínica del síndrome así como establecer una correlación genotipo-fenotipo.
- Existen fenotipos atípicos tanto para PQRAD como para el SAAD

III. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo global de esta tesis es profundizar el conocimiento clínico y genético de las enfermedades renales hereditarias con herencia autosómica dominante más frecuentes en la práctica clínica:

- La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)
- El síndrome de Alport autosómico dominante (SAAD)

OBJETIVOS SECUNDARIOS

La primera parte de esta tesis se ha focalizado en estudiar una cohorte de pacientes con PQRAD con los siguientes objetivos:

- Valorar la utilidad del algoritmo del WGIK/ERBP de la ERA-EDTA 2016 para identificar los pacientes con PQRAD rápidamente progresiva, definiendo el porcentaje de pacientes a recibir tratamiento con tolvaptan.
- Realizar un estudio clínico y genético de un caso atípico de PQRAD

La segunda parte de esta tesis se ha centrado en el estudio retrospectivo de pacientes con SA autosómico dominante (SAAD) con los siguientes objetivos:

- Realizar una descripción clínica y genética del SAAD
- Realizar un estudio clínico y genético de un caso con clínica atípica de hematuria familiar

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis se basa en el estudio clínico y genético de las ERH autosómicas dominantes más frecuentes en la edad adulta, la PQRAD y el SAAD. Primeramente se describirá de forma general la metodología utilizada para realizar los estudios genéticos y posteriormente, se detallarán las adaptaciones para cada uno de los estudios en esta tesis.

4.1 Estudios genéticos

Para la realización de los estudios genéticos, se ha extraído DNA genómico de una muestra de sangre periférica de pacientes con PQRAD y SA.

Los estudios genéticos se realizaron mediante secuenciación masiva con un panel de 140 genes causantes de ERH, entre los que incluían los genes de PQRAD (*PKD1*, *PKD2*, *GANAB* y *DNAJB11*) junto con > 90 genes causantes de quistes renales; así como los genes de SA (*COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*) junto con más >50 genes causantes de otras glomerulopatías.³⁴

Se ha secuenciado con este panel el caso índice de cada familia con el fenotipo más grave utilizando la metodología que hemos desarrollado en estudios previos.^{34,252} Brevemente, ~1 ug de DNA genómico de cada paciente se ha fragmentado con un ultrasonicador (Covaris S2) generando fragmentos de 180-220 pb. Se ha utilizado el kit *KAPA Hyper Prep* (Roche) para la preparación de una librería indexada para cada paciente. Se ha preparado un *pool* equimolar de librerías de 24 pacientes. El *pool* de librerías se ha hibridado con sondas específicas diseñadas para los ~140 genes de interés (Nimblegen SeqCap EZ Choice Library) y se ha secuenciado con un secuenciador de nueva generación NextSeq500 (Illumina). El análisis bioinformático se ha realizado con una *pipeline* propia de nuestro laboratorio que consta de los siguientes pasos: 1) Control de calidad de las secuencias obtenidas. 2) Alineamiento contra la versión hg19 del genoma de referencia humano. 3) Depuración del alineamiento. 4) Detección de variantes de nucleótido único, pequeñas inserciones y deleciones. 5) Análisis bioinformático de CNVs programa CoNVaDING. 6) Análisis bioinformático de mosaicismo con el programa Mutect2.

La anotación del efecto de las variantes obtenidas se ha realizado mediante la herramienta informática SnpEff 4.3. Esta herramienta predice el efecto y el impacto de las variantes en los distintos transcritos del gen afectado. La probabilidad de patogenicidad de las variantes de tipo *missense* en las regiones codificantes se ha evaluado con los algoritmos SIFT, PolyPhen, LRT, MutationTaster, MutationAssessor, FATHMM, MetaSVM, MetaLR, GERP++, PhyloP y SiPhy.

Se han filtrado las variantes de secuencia obtenidas priorizando las variantes que cumplieran los siguientes criterios:

- 1) Variantes raras (MAF<0.0005 en genes dominantes) según las bases de datos poblacionales (Genome Aggregation Database, Exome Aggregation Consortium) y nuestra base de datos propia (KPdb).
- 2) Impacto categorizado por el programa SnpEff 4.3. priorizando HIGH >MODERATE > LOW.
- 3) Variantes claramente patogénicas (*nonsense*, *frameshift*, grandes reordenamientos y secuencias canónicas de *splicing*).
- 4) Variantes de cambio de aminoácido (*missense*) clasificadas como patogénicas por el mayor número de algoritmos de predicción y la herramienta integrada VARSOME.

Las variantes candidatas resultantes han sido analizadas con más profundidad mediante revisión de la literatura existente, las bases de datos específicas de variantes patogénicas (PKD Mayo database, Human Gene Mutation Database [HGMD], www.hgmd.cf.ac.uk o LODV: <http://www.lovd.nl>), la evaluación de la clínica asociada al gen portador de la variante candidata (OMIM) y los modelos de herencia según el pedigrí de la familia. Las variantes candidatas han sido clasificadas según los criterios establecidos por la *ACMG and Genomics guidelines*.³⁹

Las variantes patogénicas o probablemente patogénicas candidatas se han validado mediante secuenciación Sanger y las CNVs, por multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). Se ha analizado la co-segregación con los familiares disponibles.

Se ha considerado como un patrón de herencia genético/complejo cuando se identificaron 2 probables variantes patogénicas en el caso índice.

Para estudiar si el tipo de variante causal se correlacionaba con la edad de inicio de TRS, las variantes se clasificaron en las siguientes categorías: Indel <5 aminoácidos, Indel > 5 aminoácidos, indel truncantes, *missense*, *nonsense* y *splicing*.

Los pacientes que se les ha realizado un estudio genético han recibido asesoramiento genético.

4.2 Estudio 1. Evaluación clínica de rápida progresión en poliquistosis renal autosómica dominante

4.2.1 Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos mencionados, se ha planteado un estudio observacional prospectivo de pacientes con PQRAD.

4.2.2 Pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos con PQRAD
- Diagnóstico de PQRAD de acuerdo con los criterios radiológicos de Pei o diagnóstico genético.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de PQRAD en TRS

Durante 18 meses (enero 2016 a Junio 2017) se reclutaron pacientes con diagnóstico de PQRAD de forma prospectiva y consecutiva en la consulta monográfica para ERH de la Fundació Puigvert, para definir si padecían una PQRAD rápidamente progresiva mediante el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA (Figura 9).^{77,80}

Todos los análisis y pruebas diagnósticas formaban parte de la práctica clínica habitual.

Una vez que los pacientes eran visitados en la consulta monográfica de ERH, se les aplicaba el algoritmo diagnóstico para valorar si padecían una enfermedad rápidamente progresiva.

La primera observación era valorar si los pacientes presentaban una imagen radiológica típica o atípica de PQRAD (Tabla 5).⁷⁹ Aquellos pacientes con imagen atípica eran excluidos.

Típica	Distribución bilateral y difusa, con reemplazo leve, moderado o severo del tejido renal por quistes, donde todos los quistes contribuyen de manera similar al VRT
Atípica	
<i>Unilateral</i>	Compromiso quístico difuso de un riñón que causa un marcado aumento del volumen renal, un riñón contralateral normal definido por un volumen renal normal (<275 ml en varones; <244 ml en mujeres) y que no tiene o solo tiene 1–2 quistes
<i>Segmentario</i>	Enfermedad quística que involucra solo un polo de uno o ambos riñones y preserva el tejido renal restante
<i>Asimétrico</i>	Afectación quística difusa de un riñón que causa un marcado aumento renal con mínimo compromiso segmentario difuso del riñón contralateral, definido por un pequeño número de quistes (> 2 pero <10) y un volumen que representa <30% del VRT
<i>Loopsided</i>	Distribución bilateral de quistes renales con reemplazo leve de del tejido renal con quistes atípicos donde ≤5 quistes representan ≥50% de VRT (el diámetro del quiste más grande se usa para estimar el volumen del quiste individual)
<i>Bilateral con atrofia unilateral adquirida</i>	Compromiso quístico difuso de un riñón que causa aumento renal de moderado a severo con atrofia contralateral adquirida
<i>Bilateral con atrofia renal bilateral</i>	Deterioro de función renal (creatinina sérica ≥1.5 mg/dl) sin aumento significativo de los riñones, definido por una longitud promedio < 14.5 cm y reemplazo del tejido renal por quistes con atrofia del parénquima

Tabla 5: Clasificación de los pacientes con PQRAD de acuerdo a los hallazgos radiológicos (Adaptación del artículo de Irazabal M et al, Journal of American Society of Nephrology 2015.⁷⁹)

4.2.3 Variables de estudio

Se recogieron los siguientes parámetros:

- Datos demográficos y antecedentes personales: fecha de nacimiento, sexo, edad al momento de la inclusión en el estudio, antecedentes familiares de PQRAD, edad de inicio de TRS de los familiares afectos.

- La edad de inicio de TRS se definió de acuerdo con la edad de inicio de diálisis o edad de trasplante renal cuando hayan alcanzado ERC-G5 sin diálisis.
- Exploración física: talla
- HTA, la edad al diagnóstico de la HTA se definió como la edad al inicio de la terapia antihipertensiva.
- Eventos urológicos relacionados con PQRAD antes de los 35 años, definidos como hematuria macroscópica, infecciones quísticas o dolor en flanco.
- Función renal en el momento de la inclusión, al menos 3 registros de función renal retrospectivos para calcular el declive del FGe.
- Datos genéticos: gen causante, tipo de variante genética, clasificación de las variantes genéticas en truncantes y no truncantes.
- Ecografía: fecha de realización, longitud de los riñones, FGe al momento de la ecografía. La longitud renal se midió utilizando el eje renal más largo disponible inclinando el transductor.
- RM o TC: fecha de realización, VRT, longitud de los riñones, FGe en el momento de la RM o TC.
- Se utilizó la calculadora de la Clínica Mayo (Figura 16) aplicando los valores del VRT de las pruebas de imagen.

Figura 16: Clasificación radiológica para poliquistosis renal autosómica dominante: un modelo simple para seleccionar pacientes para ensayos clínicos. <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification>

Volumen renal total

Para calcular el VRT, se utilizó tanto ecografía como RM/TC por parte de radiólogos experimentados en pacientes con PQRAD, siguiendo un protocolo preestablecido y consensuado. Mediante un corte longitudinal se determinó el diámetro renal máximo. Los diámetros transversales y anteroposterior se determinaron realizando un corte transversal a nivel del hilio renal. Se calculó el volumen renal utilizando la fórmula del elipsoide (largo × ancho × profundidad × $\pi/6$).

PROPKD score

Para utilizar este score de riesgo para enfermedad rápidamente progresiva se utilizaron las variables: sexo, tipo de variante genética y gen (*PKD1/PKD2*, truncante/no-truncante), eventos urológicos y/o presencia de HTA antes de los 35 años (figura 6).¹²³

4.2.4 Estudio genético

Solamente se ha realizado estudio genético a aquellos pacientes que no cumplían criterios de RP por declive del FGe, Clase Mayo 1C, 1D, 1E o longitud renal por ecografía >16.5 cm en < 45 años y que presentaban síntomas urológicos o diagnóstico de HTA antes de los 35 años, debido a la posibilidad de una puntuación del score PROPKD > 6 para predecir enfermedad rápidamente progresiva. En el punto 1 de este apartado, se describe la metodología utilizada para el estudio genético.

4.2.5 Análisis de los resultados

Con todas las variables recogidas, se fueron aplicando de forma gradual los criterios del algoritmo europeo (Figura 9) utilizando las 3 herramientas de predicción:

- VRT ajustado por altura y edad (Clase Mayo)
- Diámetro renal de > de 16.5 en menores de 45 años
- PROPKD score

Para la valoración inicial de enfermedad rápidamente progresiva en PQRAD, se clasificó a los pacientes en 3 grupos de acuerdo con la edad y FGe:

- Grupo 1: edad 18 – 30 años con FGe ≥ 45 ml/min/1.73 m²
- Grupo 2: edad 31 – 40 años con FGe ≥ 45 to <90 ml/min/1.73 m²
- Grupo 3: edad 41 – 50 años con FGe ≥ 45 to <60 m/min/1.73 m²

Los pacientes que no cumplían criterios por edad y FGe eran excluidos para el análisis de RP. Los pacientes que sí cumplían criterios por edad y FGe eran valorados de acuerdo con los siguientes criterios:

Paso 1: Valoración de la disminución del FGe retrospectivo

La disminución histórica del FGe se calculó retrospectivamente por registros clínicos, identificando así a los pacientes con RP de la enfermedad, definido como una disminución de ≥ 5 ml/min/1.73m² en 1 año, o una disminución $\geq 2,5$ ml/min/1,73m² por año durante 5 años. Los pacientes que no cumplían con los criterios de disminución del FGe, les faltaban datos o la información no era confiable, pasaban al siguiente paso evaluativo.

Paso 2: Valoración del crecimiento histórico del volumen renal total

Se evaluó el crecimiento histórico del VRT y la presencia de un aumento del VRT de $> 5\%$ por año, medido por RM repetida (≥ 3 mediciones en ≥ 6 meses de diferencia). Si cumplían este criterio, los pacientes se consideraban con enfermedad rápidamente progresiva. Los pacientes que no cumplían con este criterio, les faltaban datos o la información no era confiable, pasaban al siguiente criterio.

Paso 3: Medición de la longitud renal por ecografía

La longitud renal se midió por ecografía renal. Los pacientes con edad < 45 años y con una longitud renal > 16.5 cm, se consideraron como progresadores rápidos de la enfermedad. Los pacientes que no cumplían con este criterio, les faltaban datos o la información no era confiable, pasaban al siguiente criterio.

Paso 4: Aplicación de la fórmula de la Clínica Mayo para volumen renal total

Se realizaron mediciones del VRT por RM, ajustado por edad y altura, y aplicando la calculadora de la Clínica Mayo para PQRAD (Figura 17).⁷⁹ Los pacientes que presentaban una Clase de la Mayo 1C, 1D o 1E se consideraron como rápidos progresadores de la enfermedad. Los pacientes que no cumplían con este criterio, les faltaban datos o la información no era confiable, pasaban a ser valorados con el siguiente criterio.

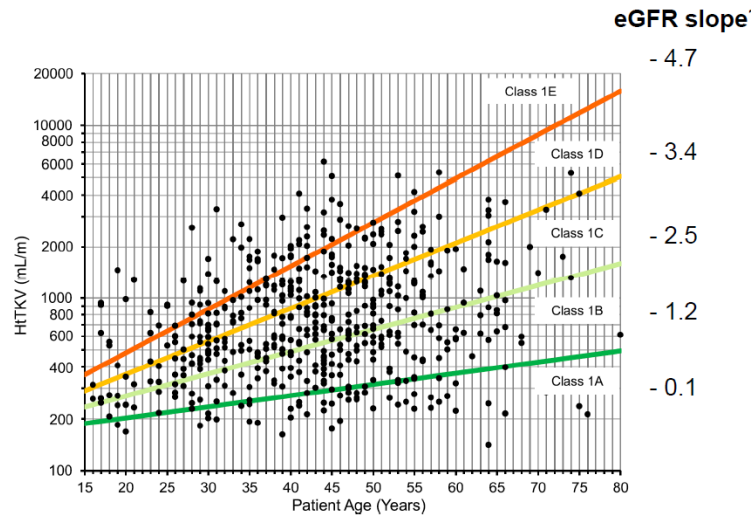


Figura 17: Declive del filtrado glomerular estimado (eGFR) de acuerdo a la clasificación de la Clínica Mayo para poliquistosis renal autosómica dominante. HtTKV (mL/m): volumen renal total ajustado por altura y por edad. *Extraído de Irazabal M et. al, 2015.*⁷⁹

Paso 5: Valoración por estudio genético/PROPKD score.

Se aplicó el score de PROPKD, analizando y puntuando de acuerdo al sexo de los pacientes, la edad de diagnóstico de HTA, la presencia de eventos urológicos antes de los 35 años y los resultados del estudio genético (Figura 6).¹²³

Los pacientes que reunían una puntuación PROPKD > 6 se clasificaban como rápidos progresadores. Los pacientes que no reunieron los criterios anteriores, pasaban a ser valorados con el siguiente criterio.

Paso 6: Valoración de los antecedentes familiares

Se valoró la edad de inicio de TRS en los familiares de los pacientes. Una familia con miembros con TRS antes de los 58 años se orientó como posible enfermedad con RP, y se consideró que estos pacientes precisaban seguimiento para valorar la RP de la enfermedad.

Los pacientes que no cumplían ninguno de los criterios para RP, se consideraron como individuos con una probable lenta progresión de la enfermedad.

Criterios ampliados para la rápida progresión basados en la edad y estadios avanzados de enfermedad renal crónica

Los pacientes que no cumplían los criterios del algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA debido al FGe y a la edad, fueron reclasificados ampliando los criterios de RP para iniciar tratamiento con tolvaptán de acuerdo al estudio REPRISE,⁵² por lo que se incluyeron pacientes con FGe entre 25–44 ml/min/1.73m² y pacientes con edad ≥ 18 o ≤ 55 años.

Subanálisis mediante pruebas radiológicas en individuos con enfermedad renal crónica precoz

Se realizó un subanálisis sobre enfermedad rápidamente progresiva basada en las pruebas de imágenes disponibles de aquellos pacientes que habían sido excluidos por el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA debido a una función renal preservada (pacientes de 31-40 años con FGe > 90 ml/min/1,73 m², o de 41- 50 años con FGe > 60 ml/min/1,73m²).

Subanálisis de los candidatos a recibir tratamiento

Se analizó el porcentaje de los pacientes con probable enfermedad rápidamente progresiva y candidatos a recibir tratamiento con tolvaptán, de acuerdo con la edad y al grado de ERC.

Subanálisis del declive del filtrado glomerular estimado por grupos

El declive del FGe se ha comparado entre los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y aquellos que no tenían enfermedad rápidamente progresiva.

4.2.6 Análisis estadístico

Se ha utilizado la prueba t de muestras independientes con un nivel de significancia de 0.05 para comparar las medias para variables normalmente distribuidas. Los intervalos de confianza se establecieron al 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS software, versión 22 (IBM Corp, Armonk, NY, EE. UU.).

Se han excluidos los pacientes con solo 1 registro de FGe para el análisis comparativo del declive del FGe.

4.3 Estudio 2. Descripción de un caso de fenotipo atípico de poliquistosis renal autosómica dominante

Se ha seleccionado un caso atípico de PQRAD asociado a otra entidad denominada CET que conforman en síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*.

Para el estudio de este caso se ha realizado lo siguiente:

- revisión del estudio genético y de las técnicas empleadas para el diagnóstico
- revisión de las pruebas radiológicas
- revisión de la evolución clínica de sus dos enfermedades, la enfermedad renal crónica y su tratamiento.

4.4 Estudio 3. Síndrome de Alport autosómico dominante

4.4.1 Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos mencionados, se ha planteado un estudio retrospectivo de pacientes con variantes en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, causantes de SAAD realizados en el Laboratorio de Biología Molecular de la Fundació Puigvert durante los años 2000-2019.

4.4.2 Pacientes

Las familias incluidas en este estudio fueron derivadas desde diferentes hospitales españoles para su diagnóstico genético y así como de la propia Fundació Puigvert. Todas las familias incluídas en el estudio tienen al menos un caso índice con una variante patogénica en heterocigosis en los genes *COL4A3* o *COL4A4* asociada a microhematuria y ERC/TRS.

Criterios de inclusión

- Pacientes con una variante patogénica en heterocigosis en los genes *COL4A3* o *COL4A4* identificada en el estudio genético.
- Consentimiento informado firmado para estudio genético y revisión de datos clínicos.

La indicación para realizar un estudio genético en las familias con sospecha de SAAD fueron las siguientes:

a) familias con microhematuria y proteinuria/ERC con patrón de herencia autosómico dominante

b) pacientes cuya biopsia renal analizada por microscopía electrónica mostrara adelgazamiento o laminación de la MBG.

Solo se incluyó una familia con microhematuria aislada. El motivo para realizar un diagnóstico genético en esta familia fue descartar SALX en el contexto de transmisión de madre a hijo varón.

Criterios de exclusión

- Pacientes con SALX o SAAR

Datos clínicos

Los datos clínicos se obtuvieron de los registros médicos de pacientes y familiares de forma retrospectiva.

4.4.3 Variables del estudio

Se recogieron los siguientes parámetros:

a) *Datos demográficos y antecedentes personales:* sexo, edad al momento del diagnóstico de enfermedad renal, motivo del diagnóstico, antecedentes de HTA y edad al diagnóstico, presencia de HNB y edad al diagnóstico, presencia de alteraciones oculares y edad al diagnóstico.

b) *Datos relacionados con la función renal:* presencia de hematuria, presencia de proteinuria, al menos 3 valores de creatinina y proteinuria separadas en el tiempo,

necesidad de TRS, edad de inicio de TRS. La edad de TRS se definió como FGe $<10 \text{ ml/m}/1.73\text{m}^2$ o el inicio de TRS.

c) *Datos relacionados con la biopsia renal*: edad al momento de la biopsia renal, creatinina y proteinuria al momento de la biopsia renal, resultado del estudio con microscopio óptico y microscopio electrónico.

d) Datos relacionados con el estudio genético: gen alterado (*COL4A3*, *COL4A4* o complejo/digénico), variante genética a nivel del cDNA y a nivel proteico, tipo de variante genética, clasificación en variantes truncantes o no truncantes.

e) *Datos histológicos*: Los hallazgos al microscopio óptico en la biopsia renal, se clasificaron en 4 grupos: normal, GESF, proliferación mesangial con inmunofluorescencia positiva (depósitos inespecíficos de IgM y C3) y proliferación mesangial con inmunofluorescencia negativa. En caso de contar con los resultados por microscopía electrónica (ME), se han descrito las características de la MBG (adelgazamiento, engrosamiento, fusión de pedicelos, etc).

f) *Datos de las manifestaciones extrarrenales*: Se realizaron audiometrías y exámenes oculares, por especialistas en otorrinolaringología y en oftalmología perteneciente al equipo multidisciplinar de SA. Se registró la edad al diagnóstico de la hipoacusia y el tipo de hipoacusia. Se describieron las lesiones oculares. También se recopilaron los datos disponibles de los familiares fallecidos.

4.4.4 Análisis estadístico de los resultados

Para las estadísticas descriptivas, las variables continuas se presentan como valores medios \pm desviación estándar o medianas (rango intercuartílico [IQR], es decir, percentiles 25 a 75), de acuerdo con su adherencia a la distribución Gaussiana, y los datos categóricos se presentan como frecuencias y porcentajes. La prueba exacta de Fisher se utilizó para comparar variables categóricas, mientras que el test de Mann-Whitney se utilizó para comparar variables continuas entre sexo y variantes patogénicas en los genes *COL4A* y otros. La supervivencia renal, así como la mediana del tiempo para llegar al evento (95% de intervalo de confianza [IC]) se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones grupales se realizaron utilizando la prueba de log-rank y los hazard ratios (HR) se calcularon mediante el modelo de Cox (95% IC).

El análisis de las pendientes del FGe se evaluaron utilizando modelos mixtos para mediciones repetidas, incluido el tiempo (ya sea la edad o el tiempo desde el diagnóstico), el sujeto anidado dentro de la familia y, cuando corresponde, con los datos genéticos, las variables de proteinuria o hipertensión. La edad al diagnóstico de HTA se analizó en 3 grupos según el tercil de la supervivencia renal. El análisis se realizó con el software SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE. UU.) El nivel de significación se estableció en el nivel 0.05 (de dos lados).

4.5 Estudio 4. Descripción clínica y genética de un caso atípico de hematuria familiar

Se ha seleccionado un caso de nefropatía *MYH9*, que pertenece al grupo de hematurias familiares con las que se realiza diagnóstico diferencial en el SA. Para el estudio de este caso se ha realizado:

- revisión de la historia clínica y de los antecedentes familiares
- revisión y realización de pruebas complementarias como audiometrías y estudio de extensión de sangre periférica
- estudio genético mediante secuenciación masiva de un panel de genes de ERH
- revisión de la bibliografía sobre enfermedades asociadas a variantes patogénicas en el gen *MYH9*

4.6 Redacción de artículos científicos

Por cada uno de los trabajos descritos en los puntos 2-5 se han escrito los artículos científicos correspondientes para su publicación en revistas indexadas.

V. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO 1

Evaluación clínica de rápida progresión en poliquistosis renal autosómica dominante

ABSTRACT

Introducción: La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) se caracteriza por el desarrollo de quistes renales bilaterales y deterioro de la función renal. Ante la inexistencia de guías clínicas para la utilización del tolvaptán en la práctica clínica, el grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Asociación Europea de Nefrología (WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA) propuso un algoritmo para identificar candidatos para recibir tratamiento con tolvaptán; sin embargo, este algoritmo no ha sido evaluado en la práctica clínica.

Metodología: Se ha realizado un estudio observacional transversal, unicéntrico, durante 18 meses evaluando a 305 pacientes consecutivos con PQRAD. Se utilizó el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA de forma gradual para evaluar rápida progresión (RP). Posteriormente, se utilizó un criterio ampliado basado en el ensayo REPRISE para valorar los candidatos a recibir tratamiento, por lo que se amplió la edad a ≤ 55 años y el FGe a ≥ 25 ml/min/1.73 m².

Resultados: El declive histórico del FGe, indicativo de RP, se cumplió en el 26% de 73 pacientes que eran candidatos para la evaluación de RP, en su mayoría de entre 31 a 55 años. Para valorar las medidas renales y el volumen renal total en el resto de los pacientes, se realizaron ecografía renal y resonancia magnética. Aquellos pacientes que no cumplían criterios de RP con estas pruebas, se les realizaba el estudio genético de acuerdo con sus antecedentes de HTA o síntomas urológicos antes de los 35 años. El 15,7% de los pacientes cumplieron los criterios de RP o probablemente RP, utilizando el algoritmo. El número de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva aumentó al 27% cuando se utilizaron los criterios expandidos, aumentando la edad y disminuyendo el FGe.

Conclusiones: El algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA proporciona un método valioso para identificar en la práctica clínica habitual pacientes que pueden ser elegibles para recibir tratamiento con tolvaptán. El impacto de un nuevo umbral para la edad y el FGe pueden aumentar el porcentaje de pacientes candidatos a ser tratados.

Cohorte del estudio

Se incluyeron un total de 305 pacientes (167 mujeres) diagnosticados con PQRAD en el estudio. La edad mediana de los pacientes del estudio fue de 46.5 años \pm 6.36. Noventa y seis pacientes presentaban ERC-G1; 89 pacientes con ERC-G2; 32 con ERC-G3a; 46 con ERC-G3b; 31 con ERC-G4; y 11 con ERC-G5. Ninguno de los pacientes con ERC-G5 se encontraba en TRS en el momento de la inclusión en el estudio.

Criterios de selección de los pacientes con rápida progresión de la enfermedad

Evaluación y aplicación gradual del algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA. De 305 pacientes, 8 presentaron imagen radiológica renal atípica y fueron excluidos. Otros 119 pacientes fueron excluidos debido a la edad (114 >50 años y 5 <18 años) y 105 fueron excluidos debido a que no cumplían los requisitos del algoritmo debido al FGe (32 pacientes entre 18 a 50 años con FGe <45 ml/min/1.73 m²; 34 entre 31 a 40 años con FGe \geq 90 ml/min/1.73 m² y 39 entre 41 a 50 años con FGe \geq 60 ml/min/1.73 m²). Setenta y tres pacientes fueron evaluados utilizando el algoritmo práctico europeo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA 2016 porque cumplían criterios de edad y FGe (Figura 18).

Paso 1: Valoración de la rápida progresión de la enfermedad por la disminución del FGe retrospectivo

De los 73 pacientes evaluados, 3 tenían datos sobre el declive histórico del FGe y 19 cumplían los criterios para RP basados en la disminución histórica del FGe. En total, 54 pacientes no cumplieron con los criterios para RP según la disminución histórica de FGe.

Paso 2: Valoración de la rápida progresión de la enfermedad por el crecimiento histórico del volumen renal total

Ninguno de los 54 pacientes restantes tenía datos disponibles del VRT histórico.

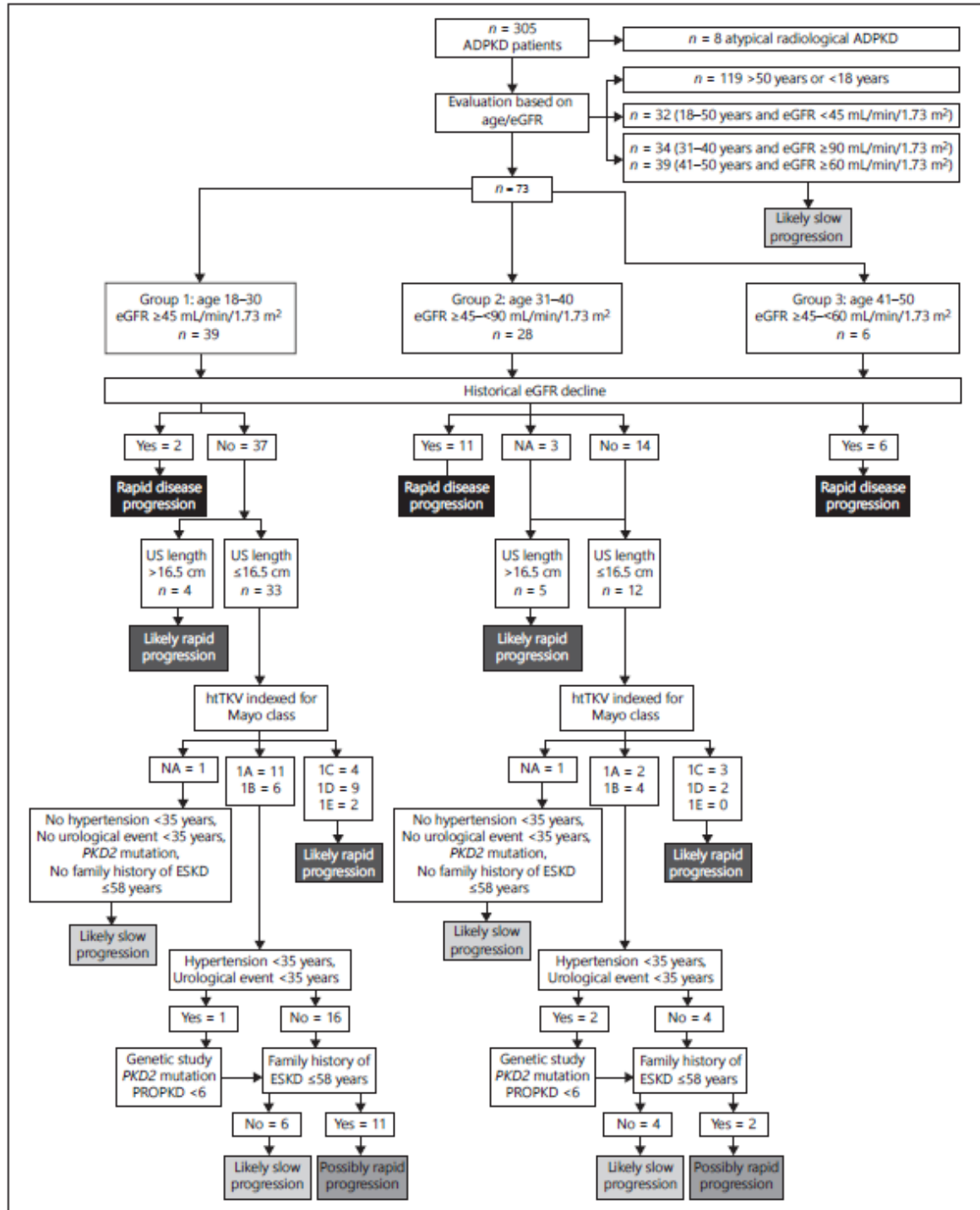


Figura 18: Aplicación gradual del algoritmo del grupo de trabajo europeo en enfermedades renales hereditarias (WGIKD/ERBP; ERA-EDTA) en la cohorte de estudio de 305 pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) para identificar rápidos progresadores y candidatos para tratamiento con tolvaptán. ADPKD: poliquistosis renal autosómica dominante; ESKD, enfermedad renal crónica en terapia renal sustitutiva; htTKV, volumen renal total ajustado por altura; NA, no disponible; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; US: ecografía.

Paso 3: *Probable rápida progresión de la enfermedad por la longitud renal medida por ecografía (> 16.5 cm en menores de 45 años)*

De los 54 pacientes restantes, se consideró que 9 tenían una RP rápida de la enfermedad basada en la longitud renal > 16.5 cm por ecografía en los menores de 45 años. En total, 45 pacientes de la cohorte no cumplían con los criterios de RP de la enfermedad por longitud renal.

Paso 4: *Probable rápida progresión de la enfermedad en relación al volumen renal total ajustado por altura y edad*

De los 45 pacientes restantes siguiendo el algoritmo, se consideró que 20 tenían una probable RP de la enfermedad basado en el VRT ajustado por altura y por edad, clasificados de acuerdo a las Clase Mayo 1C, 1D o 1E; 2 pacientes no tenían datos disponibles sobre el VRT ajustado por altura y por edad.

Paso 5: *Probable rápida progresión de la enfermedad en relación al score PROPKD.*

Los 25 pacientes restantes, siguiendo los pasos del algoritmo (los pertenecientes a la Clase Mayo 1A o 1B y aquellos sin RM con VRT ajustado por altura) fueron evaluados para la probable RP de la enfermedad utilizando la puntuación del PROPKD. Para ello se realizaron pruebas genéticas en aquellos pacientes con Clase Mayo 1A o 1B con HTA y/o un evento urológico <35 años de edad (n = 3). Se habían realizado estudios genéticos previos a este estudio en 2 pacientes sin síntomas precoces y sin VRT por RM. Se demostró que los 5 pacientes tenían variantes patogénicas en el gen *PKD2* sin llegar a una puntuación de PROPKD > 6, por lo que no cumplían criterio para RP.

Paso 6: *Probable enfermedad rápidamente progresiva en relación a los antecedentes familiares*

De acuerdo al algoritmo, de los 25 pacientes restantes (Clase Mayo 1A o 1B, pacientes sin VRT medidos por RM y aquellos con puntuación PROPKD <6), 13 tenían antecedentes familiares con inicio de TRS antes de los 58 años y fueron clasificados como posibles rápidos progresadores.

Un total de 12 pacientes no cumplió ninguno de los criterios anteriores y posteriormente fueron categorizados como probable enfermedad de lenta progresión.

El número de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o con probable RP de la enfermedad en cada paso del algoritmo se muestra en la Figura 18. El 15,7% (48/305) de los pacientes del estudio cumplió los criterios para el tratamiento con tolvaptán de acuerdo con el algoritmo europeo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA. Esto equivale a 48 de 146 pacientes (32.9%) entre 18 a 50 años con FGe > 45 ml/min/1,73 m². La figura 19 muestra el FGe según la edad y la progresión de la ERC de acuerdo con la evaluación por el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA.

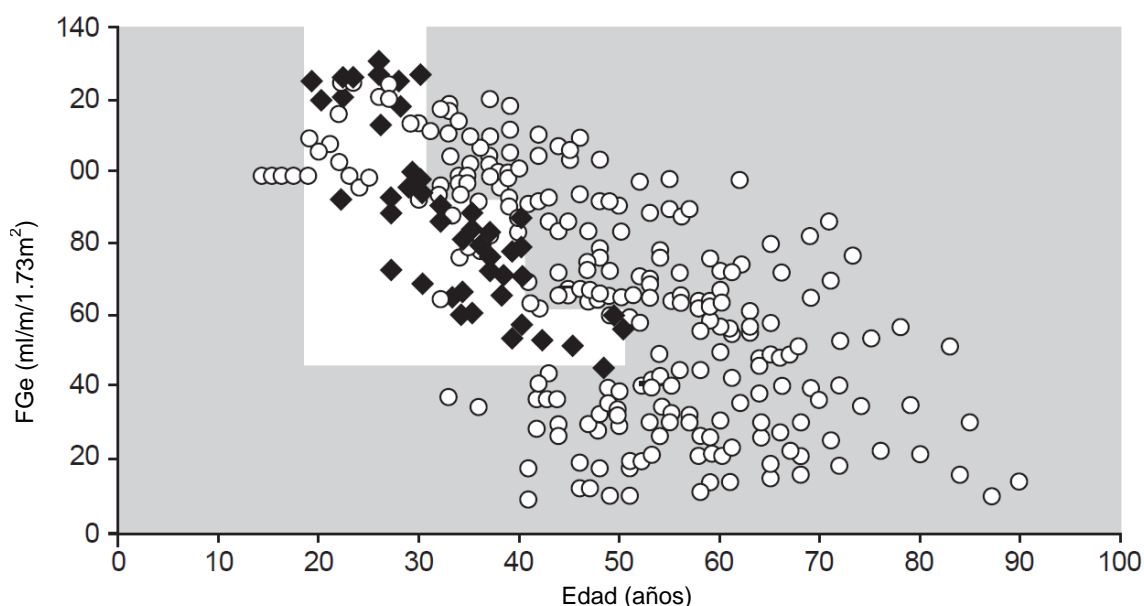


Figura 19: Filtrado glomerular estimado (FGe) según la edad y la progresión de la enfermedad renal según el algoritmo del grupo de trabajo europeo de enfermedades renales hereditarias (WGIKD/ERBP; ERA-EDTA). Los círculos blancos, son los pacientes con PQRAQ no candidatos para recibir tolvaptán como tratamiento; los rombos negros, son los pacientes con PQRAD candidatos a ser tratados con tolvaptán. El área blanca, corresponde a la elegibilidad de la edad para ser evaluada por el algoritmo europeo.

Criterios ampliados para la rápida progresión basados en la edad y estadios avanzados de enfermedad renal crónica

Treinta y cuatro pacientes de 18 a 55 años tenían FGe de ≥ 25 a ≤ 44 ml/min /1.73 m² y no se incluyeron en el evaluación por el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA pero podrían ser candidatos para el tratamiento con tolvaptán basado en los resultados del estudio REPRISE.⁵²

Subanálisis de rápida progresión de la enfermedad renal basado en pruebas radiológicas en individuos con enfermedad renal crónica precoz

El VRT ajustado por altura en la RM y la longitud renal por ecografía, estaba disponible en 73 pacientes que habían sido excluidos del algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA por no cumplir con la edad y FGe de la selección inicial: 34 pacientes de 31 a 40 años con FGe ≥ 90 ml/min/1.73 m² y 39 pacientes de 41 a 50 años con FGe ≥ 60 ml/min/1.73 m².

De 49 pacientes entre 31 a 44 años, 13 fueron considerados como probables rápidos progresadores en base a la longitud renal por ecografía > 16.5 cm en menores de 45 años. De los 36 pacientes restantes con longitud renal por ecografía < 16.5 cm, 9 probablemente tenían una enfermedad rápidamente progresiva basada en el VRT ajustado por altura y por edad, con Clase Mayo 1C. Los pacientes restantes fueron categorizados como Clase Mayo 1A (n=2) o 1B (n=4). Se observó que 21 pacientes no tenían RM disponible, ya que no estaba indicado solicitarlo de acuerdo al algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA.

Entre los pacientes de 45 a 50 años (n=24), 9 fueron categorizados como rápidos progresadores basados en la Clase Mayo (1C: 7 pacientes; 1D: 1 paciente; 1E: 1 paciente), 4 fueron categorizados como Clase Mayo 1B y los 11 restantes no tenían una RM realizada porque no estaba indicado en la práctica clínica.

La Tabla 6 resume el número de pacientes que fueron identificados como candidatos para recibir tratamiento con tolvaptán de acuerdo con: el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA, criterios expandidos por edad avanzada y ERC en estadios avanzados y las pruebas radiológicas en pacientes con ERC en estadios precoces.

Criterios de selección	Pacientes con RP (n)
Algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA	
Evidencia de declive histórico del FGe	19
Evidencia de crecimiento renal retrospectivo en riñón típico de PQRAD	0
Longitud renal > 16,5 cm por ecografía	9
Clase Mayo 1C, 1D y 1E	20
PROPKD (pacientes Clase Mayo 1A-1B con síntomas urológicos y/o hipertensión < 35 años)	0
Criterios expandidos por edad y enfermedad renal crónica avanzada	
Pacientes entre 18-55 años con FGe 25-44 ml/m/1.73m ²	34
Pruebas radiológicas en pacientes con enfermedad renal crónica precoz no considerados para la selección debido a la función renal preservada	
18-45 años (con RM y/o ecografía renal disponible)	22
45-50 años (con RM disponible)	9

Tabla 6: Número de pacientes identificados como candidatos para recibir tratamiento con tolvaptán de acuerdo con: el algoritmo europeo del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias (WGIKD/ERBP; ERA-EDTA), edad avanzada y enfermedad renal crónica (ERC) en estadios avanzados y las pruebas radiológicas en pacientes con ERC en estadios precoces. FGe: filtrado glomerular estimado, PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante, RP: rápidos progresadores

Grados de enfermedad renal crónica e historia familiar de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva

De los 96 pacientes con ERC-G1, 19 (19.8%) tenían evidencia de RP de la enfermedad basada en el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA y fueron seleccionados para recibir tratamiento con tolvaptán (Figura 20a). De 89 pacientes con ERC G-2, 22 (24,7%) tenían evidencia de RP de la enfermedad basada en el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA (Figura 20a). De los 32 pacientes con ERC-G3a, 7 (21.9%) tenían evidencia de enfermedad rápidamente progresiva (Figura 20a). De los 56 pacientes con FGe entre 25–44 ml/min/1.73 m², 34 (60.7%) tenían evidencia de enfermedad rápidamente progresiva basada en los criterios ampliados, pero sólo aquellos < 55 años fueron considerados candidatos para recibir tratamiento con tolvaptán. La edad media de los pacientes clasificados como rápidos progresadores por el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA fue de 33.3 años (DS +/- 7.8) versus 26.8 años (DS +/- 6.5) para los pacientes con enfermedad renal de lenta progresión (p < 0.001).

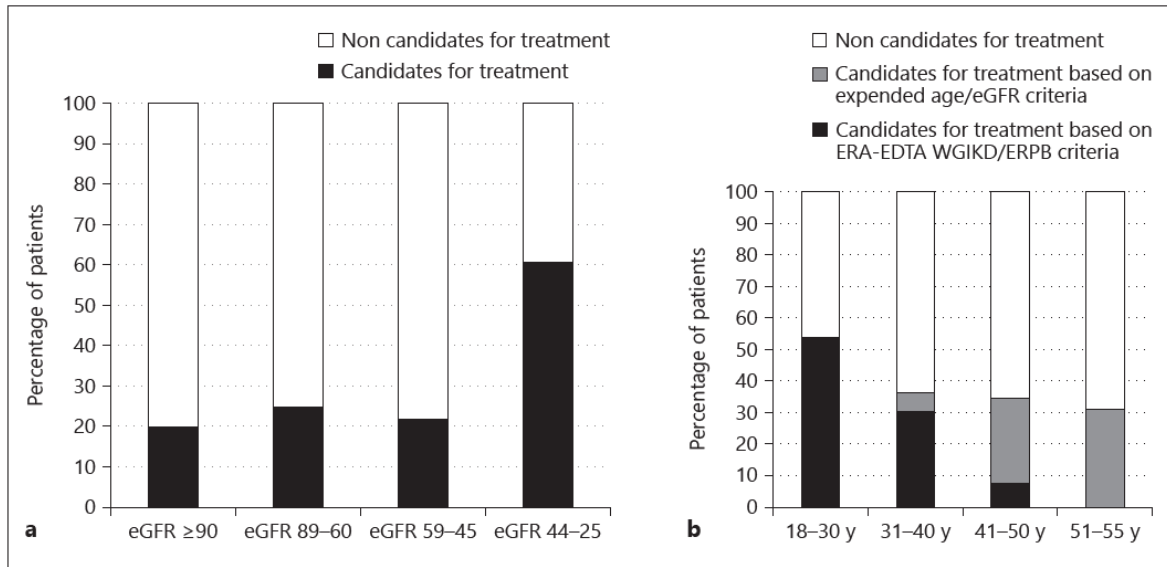


Figura 20: Proporción de pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) elegibles para tratamiento con tolvaptán según (a) estadio de ERC y (b) edad. **a)** Porcentajes de pacientes con FGe > 45 ml/min/1.73m² de acuerdo al algoritmo europeo del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias (WGIKD/ERBP; ERA-EDTA) y pacientes con FGe entre 25-44 ml/min/1.73m² de acuerdo a los criterios ampliados por edad y enfermedad renal crónica avanzada, candidatos (negro) y no candidatos (blanco) a tratamiento. **b)** Proporción de pacientes con PQRAD candidatos al tratamiento con tolvaptán por edad siguiendo el algoritmo europeo (negro), por los criterios expandidos (gris) y no candidatos a tratamiento (blanco). eGFR: filtrado glomerular estimado; y: años.

La proporción de pacientes con evidencia de RP de la enfermedad y por lo tanto, los candidatos para recibir tratamiento con tolvaptán, disminuyeron con la edad (Figura 20b).

De los 48 pacientes con RP de la enfermedad, según el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA, 3 (68.8%) tenían familiares con inicio de TRS ≤ 58 años, 11 tenían familiares con inicio de TRS > 58 años y 4 pacientes fueron casos esporádicos. Entre los 23 pacientes categorizados como Clase Mayo 1A o 1B, 14 (60.9%; edad media 32 [DS +/- 10]) tenían algún familiar con inicio de TRS ≤ 58 años.

Análisis de la variación media anual del filtrado glomerular estimado según la progresión de la enfermedad

En el análisis de los pacientes ≤ 50 años, 151 tenían datos disponibles sobre el FGe. Esto incluía los casos que no cumplían los criterios de evaluación del algoritmo europeo, pero la información sobre el FGe y la edad respaldaban la rápida o lenta progresión (72 rápidos progresadores y 79 los de lenta progresión de la enfermedad, Figura 21).

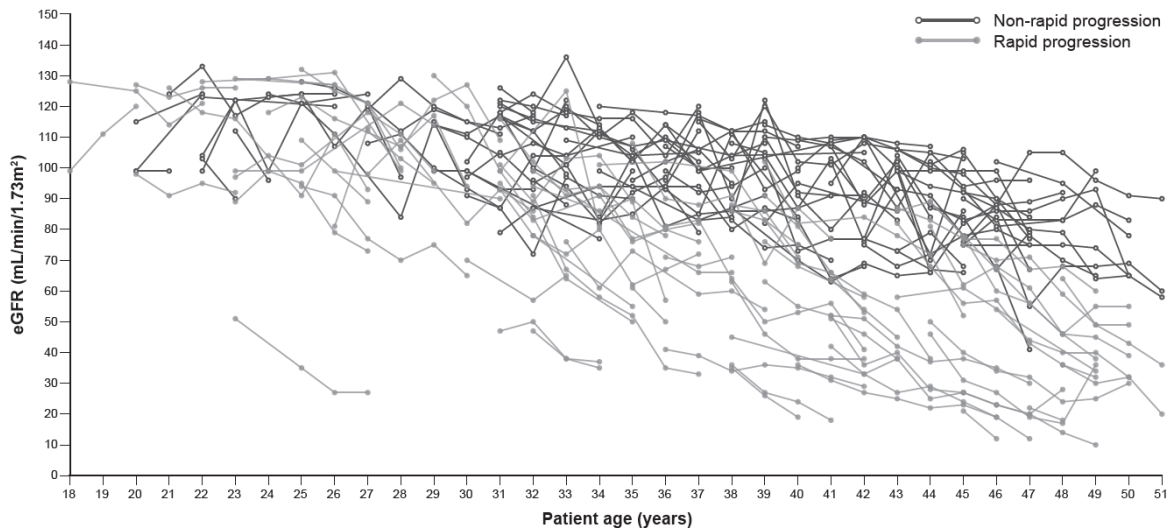


Figura 21: Comparación del declive del filtrado glomerular estimado (eGFR) en el tiempo, entre individuos con enfermedad renal de rápida (gris claro) y no rápida progresión (gris oscuro).

El cambio medio anual de FGe fue significativamente mayor en los pacientes con RP de la enfermedad que en aquellos con lenta progresión de la enfermedad, siendo el declive de -4.55 vs. $-1,92$ ml/min/1,73m² respectivamente ($p = 0,006$; Figura 22).

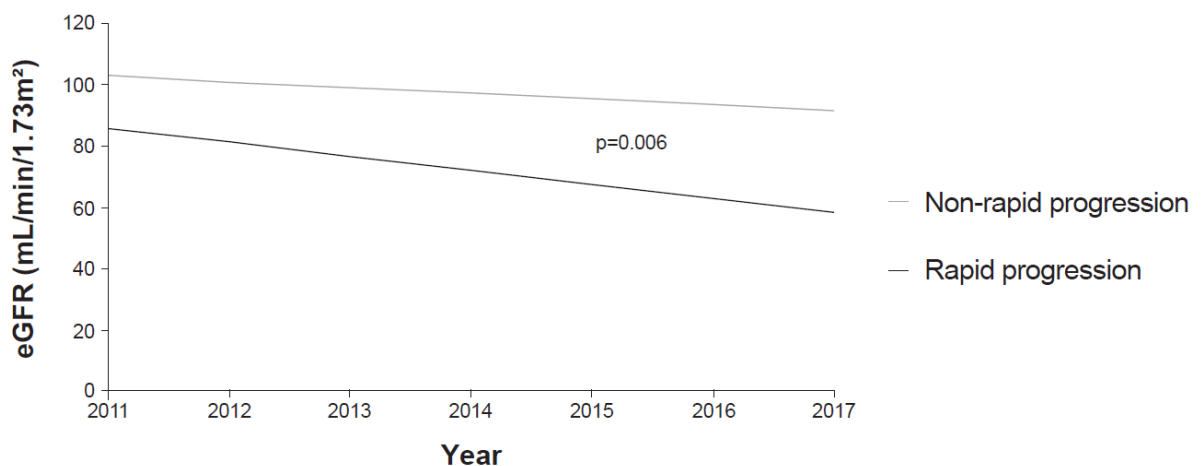


Figura 22: Declive anual del filtrado glomerular estimado (eGFR) entre toda la población del estudio, comparando pacientes con rápida (gris oscuro) y no rápida (gris claro) progresión de su enfermedad renal.

En el subanálisis del declive del FGe de pacientes candidatos para RP cumpliendo los criterios el algoritmo europeo, 59 pacientes tenían información disponible (43 con RP de la enfermedad y 16 con probabilidad de lenta progresión

de la enfermedad). La media anual del declive del FGe fue -3.81 y $+0.04$ ml/min/1.73m² respectivamente pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0.1$)

5.2 ESTUDIO 2

Descripción de un caso de fenotipo atípico de poliquistosis renal autosómica dominante

ABSTRACT

Presentamos el caso de un varón de 32 años, con síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*, que le ocasiona complejo esclerosis tuberosa (CET) y poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) simultáneamente. El paciente evolucionó a enfermedad renal crónica avanzada y recibió un trasplante renal a los 12 años. Los riñones nativos presentaban angiomiolipomas (AML), que son tumores benignos frecuentes en pacientes con CET. A los 17 años postrasplante, presentó un cuadro de dolor abdominal, anemia y hematoma retroperitoneal secundario a la hemorragia de un AML renal. Se realizó una embolización selectiva como tratamiento. El paciente podría haberse beneficiado de la administración de inhibidores de mTOR en el trasplante, ya que se trata de un fármaco que actúa como inmunosupresor y además reduce el tamaño de los AML en el CET, así como el riesgo de su ruptura y sangrado. Este paciente no recibió inhibidores de mTOR en el momento del trasplante porque en ese momento se desconocía la relación entre los inhibidores de mTOR y el CET. Este caso confirma que, a pesar de tratarse de pacientes trasplantados o en diálisis, el riesgo de sangrado por los AML persiste, por lo cual se propone realizar controles periódicos de los riñones propios y valorar la nefrectomía.

Presentamos el caso de un varón de 32 años, con diagnóstico de síndrome de genes contiguos por delección conjunta de los genes *TSC2/PKD1* pertenecientes al CET y a la PQRAD respectivamente. El paciente había sido diagnosticado a los 8 meses de vida en el contexto de retraso neurocognitivo. El paciente fue diagnosticado genéticamente mediante un análisis de deleciones/duplicaciones de uno o varios exones mediante la técnica MLPA, detectando una delección *de novo* causante del SGC. Esta delección elimina los exones 43 al 46 del gen *PKD1* y los exones 37 al 42 del gen *TSC2* (Figura 23). El paciente es un caso esporádico, es decir, que ni el padre ni la madre le han transmitido estas enfermedades.

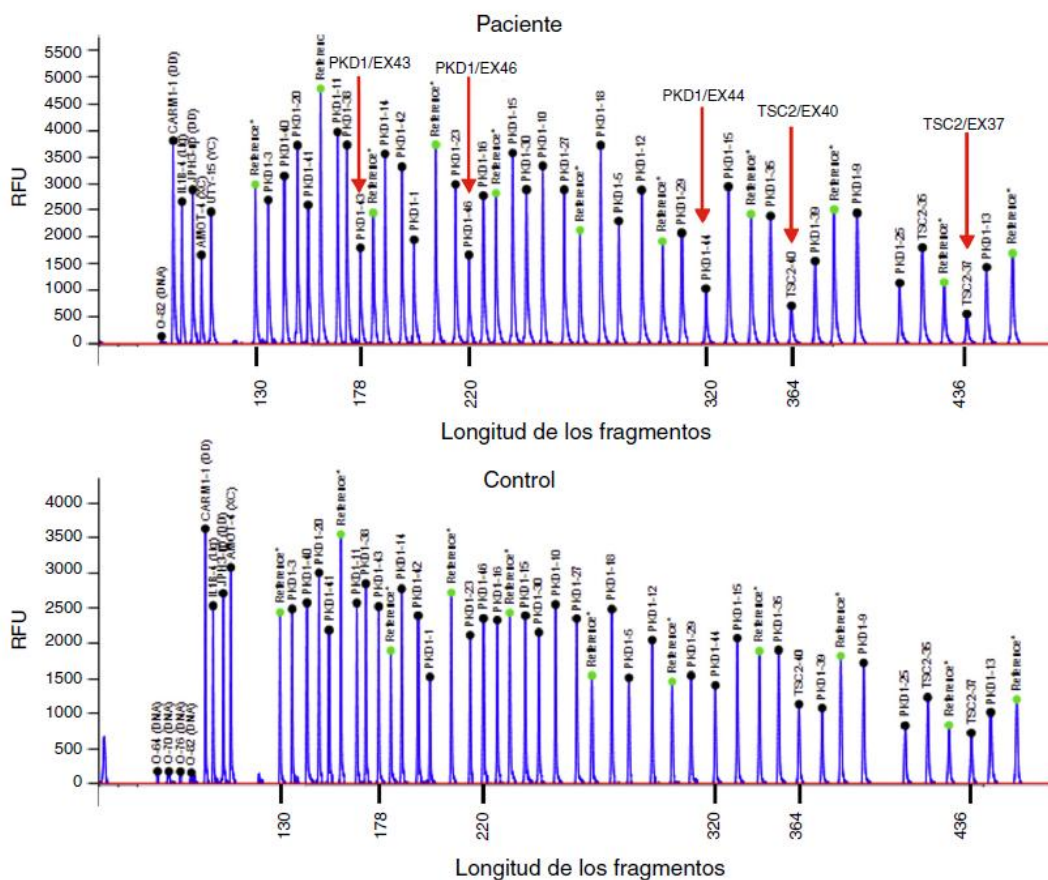


Figura 23: Delección de genes contiguos *TSC2/PKD1*. Diagrama de resultados del análisis de deleciones/duplicaciones mediante la técnica de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) del paciente con SGC (panel superior) y de un individuo control (panel inferior). Las flechas rojas indican la delección de los exones 43 al 46 del gen *PKD1* (secuencias de referencia de GenBank: NM 001009944.2; NP 001009944.2): c.11713-? 12909 + ?del; p.(Ser1555fs)) y los exones 37 al 42 del gen *TSC2* (NM 000548; NP 000539): c.4663-? 5421 + ?del; p.(Val3905fs)). Nomenclatura según la Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

Clínicamente presentaba episodios de crisis comiciales parciales-generalizadas debido a la presencia de *tubers corticales*, así como retraso mental grave. Asimismo, se detectaron al nacer masas abdominales bilaterales que se identificaron como riñones poliquisticos. A los 11 años se observó un deterioro progresivo de la función renal requiriendo diálisis peritoneal 4 años más tarde. Al año siguiente, recibió un trasplante renal de donante cadáver recibiendo tratamiento inmunosupresor con prednisona, ciclosporina y azatioprina.

A los 32 años, acudió a urgencias por un cuadro de 3 días de evolución caracterizado por dolor abdominal, distensión y deposiciones líquidas sin productos patológicos. El cuadro clínico fue autolimitado, pero el paciente permanecía asténico. Al examen físico se encontraba afebril, con estabilidad hemodinámica, dolor difuso a la palpación abdominal sin peritonismo. La analítica destacaba hemoglobina 71 g/l (VN: 140-180 g/l), hematocrito 0.22 L/L (VN: 0,40-0,52) sin criterios de hemólisis. Los parámetros de sepsis se encontraban en el rango de normalidad, la función renal permaneció estable con acidosis metabólica (creatinina 232 $\mu\text{mol/l}$, FGe 30 ml/min/1,73m^2 y bicarbonato 16 mEq/l).

La ecografía abdominal mostraba líquido libre perihepático y se completó el estudio con un TC abdominal, visualizando un hematoma retroperitoneal izquierdo (60x62x52mm) así como múltiples AML con microaneurismas bilaterales: el mayor de 10 mm en riñón izquierdo nativo (Figuras 24-26).

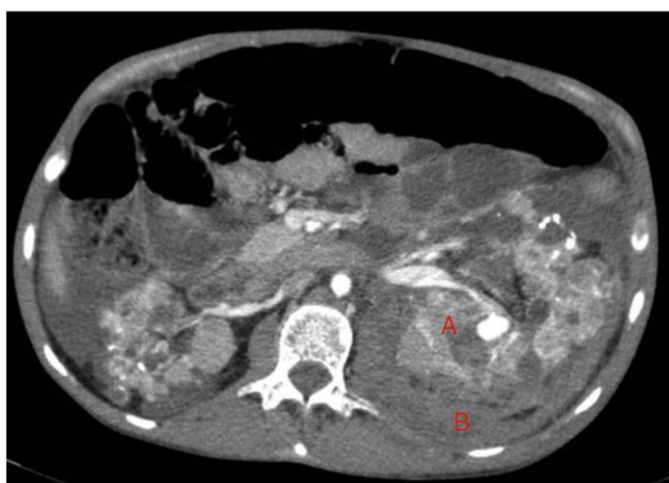


Figura 24: Riñones nativos con múltiples quistes, algunos con paredes calcificadas. Lesiones sugestivas de angiomiolipomas con múltiples aneurismas bilaterales, el mayor de ellos de 10 mm en tercio superior del riñón izquierdo (A). Sangrado retroperitoneal izquierdo (B) que se extiende caudalmente por el espacio pararenal posterior.

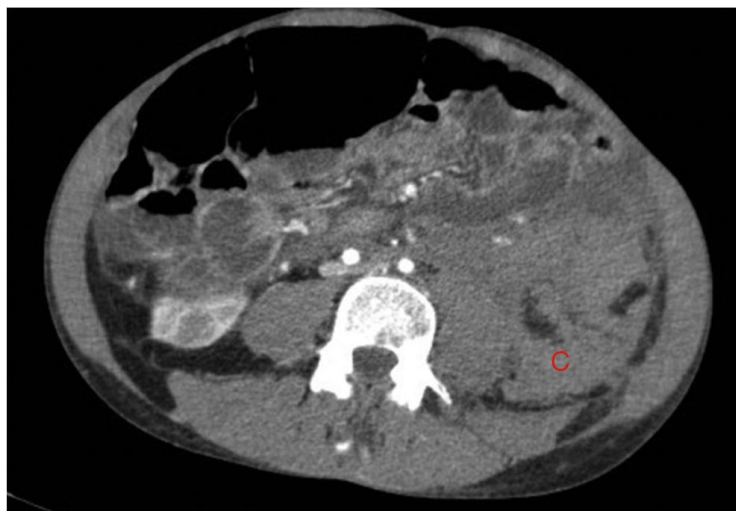


Figura 25: El sangrado descrito en la figura 24 (A) conforma un voluminoso hematoma distal al polo renal inferior (C).

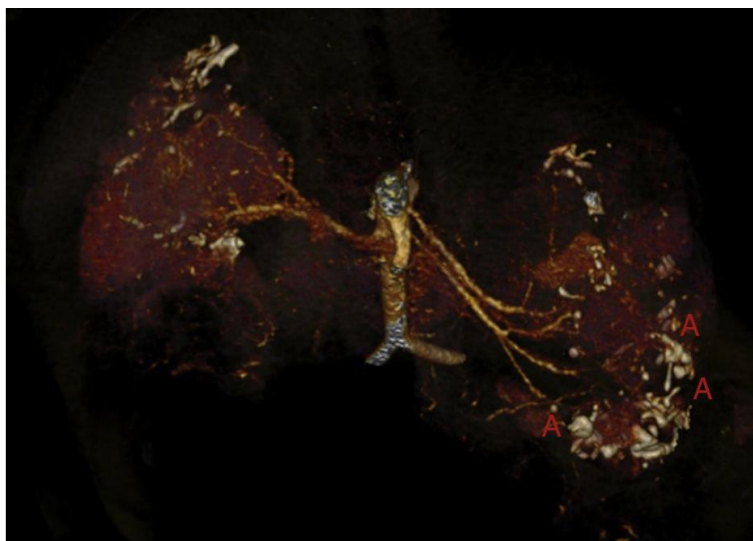


Figura 26: Angio-TCMD abdominopélvica, reconstrucción3D (*volume rendering*) que muestra la multiplicidad de aneurismas (A).

Se administraron 2 concentrados de hematíes, profilaxis antibiótica y se mantuvo conducta expectante. Dada la correcta evolución clínica del paciente, fue dado de alta hospitalaria. A los 15 días consultó por febrícula y dolor abdominal, sin clínica de bacteriemia ni foco infeccioso evidente. La analítica mostraba estabilidad en las cifras de hemoglobina, sin leucocitosis, pero destacaba PCR: 174 (VN: <10), aumento de creatinina 300 $\mu\text{mol/l}$ y FGe ml/min/1,73m^2 . Los hemocultivos y urinocultivos fueron negativos. La radiografía de tórax y abdomen fueron

normales. Se realizó TC abdominal a las 48 horas por anemia (hemoglobina 69 g/l, hematocrito 0.21 L/L), con aumento del hematoma retroperitoneal izquierdo (80×170×100mm) e incremento del tamaño del pseudoaneurisma del tercio superior del riñón izquierdo respecto al estudio previo (Figura 27).

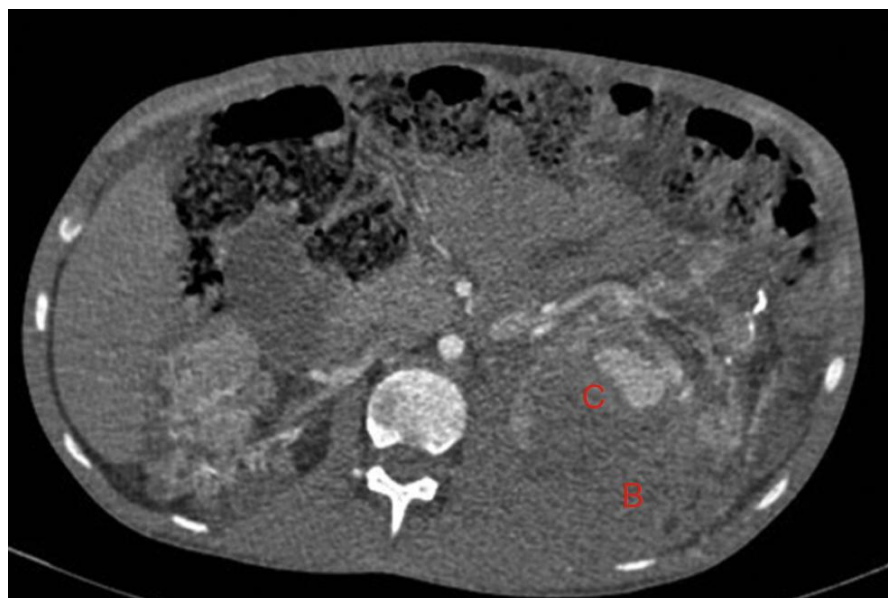


Figura 27: Aumento de tamaño del hematoma retroperitoneal izquierdo (B) y del aneurisma visible en tercio superior del riñón respecto al estudio previo (C).

Como tratamiento se optó por la embolización selectiva de la arteria renal izquierda, sin incidencias. Se transfundieron 2 concentrados de hemáties. Como profilaxis para el síndrome postembolización se aumentó la dosis de corticoides a 0,5 mg/kg y se pautó analgesia. Así mismo, se inició tratamiento antibiótico con una cefalosporina de tercera generación de forma empírica. La evolución fue correcta y el paciente fue dado de alta a los 5 días. Es poco habitual que un individuo presente mutaciones en 2 genes diferentes y, por lo tanto, presente ambas enfermedades. La excepción a esta rareza son los síndromes de genes contiguos como en el caso de la delección de los genes *TSC2/PKD1*. Alrededor de un 5% de los pacientes con CET presentan al mismo tiempo PQRAD. Al momento del trasplante renal de este paciente se desconocía el efecto de los inhibidores de mTOR en el CET, por lo que su efecto sobre el CET y los AML renales será explicado en la discusión de este caso.

5.3 ESTUDIO 3

Síndrome de Alport autosómico dominante

ABSTRACT

Introducción: El síndrome de Alport (SA) es la segunda enfermedad renal genética más frecuente y representa alrededor del 2% de los pacientes en terapia renal sustitutiva (TRS). Está causada por variantes patogénicas en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*. El objetivo de este estudio es analizar el espectro clínico y genético de pacientes con SA autosómico dominante (SAAD).

Diseño del estudio: estudio retrospectivo.

Pacientes y objetivos: 82 familias (252 pacientes) con SAAD. Se recogieron datos clínicos, genéticos, de laboratorio y patológicos. Analizar la supervivencia renal, disminución del FGe, correlaciones genotipo-fenotipo y las características extrarrenales.

Resultados: Se identificaron variantes patogénicas en el gen *COL4A3* en 106 pacientes (34 familias) y en el gen *COL4A4* en 134 pacientes (44 familias). Se observó herencia digénica/compleja en 12 pacientes sin una clara correlación genotipo-fenotipo. La mediana de supervivencia renal global fue de 67 años (IC del 95%, 58-73), sin diferencias significativas relacionadas con el sexo ($p = 0,77$), gen causante ($p = 0,51$) o tipo de variante ($p = 0,84$). La microhematuria fue la manifestación renal más común (92.1%) mientras que las características extrarrenales fueron raras. Los resultados de las biopsias renales variaron desde la normalidad hasta glomeruloesclerosis segmentaria focal. La edad al diagnóstico de hipertensión arterial se correlacionó con la edad de inicio de TRS ($p < 0,01$). La pendiente del declive del FGe fue de $-1,46 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ por año ($-1,66$ a $-1,26$) para el grupo en general, sin diferencias significativas entre *COL4A3* y *COL4A4* ($p = 0,24$).

Limitaciones: El SA es una enfermedad rara, si bien esta es la cohorte más grande de SAAD descrita hasta el momento de esta tesis (*artículo pendiente de publicación*), es una cohorte relativamente pequeña de un solo país, lo que limita la generalización de los resultados obtenidos.

Conclusiones: Este estudio demuestra que los pacientes con SAAD presentan un amplio espectro de síntomas que van desde asintomáticos hasta inicio de TRS, independientemente del gen afectado o tipo de variante genética. Este amplio espectro fenotípico contribuye al infradiagnóstico en la práctica clínica y hace que el diagnóstico del SAAD sea un gran desafío.

Cohorte del estudio

La cohorte incluyó a 142 mujeres (56,3%) y la edad media al diagnóstico fue de $33,62 \pm 17,12$ años. No se identificaron diferencias significativas en la supervivencia renal según el sexo ($p = 0,77$; Figura 28). Treinta y cuatro sujetos eran familiares de pacientes con SAAR. Algunas familias con SAAD tienen la misma variante genética en heterocigosis que causa la enfermedad que las familias con SAAR y muestran un fenotipo leve, a excepción de la familia de SAAD ALP-281 (tiene la misma variante que ALP-189*), con varios individuos en TRS (Tabla 7).

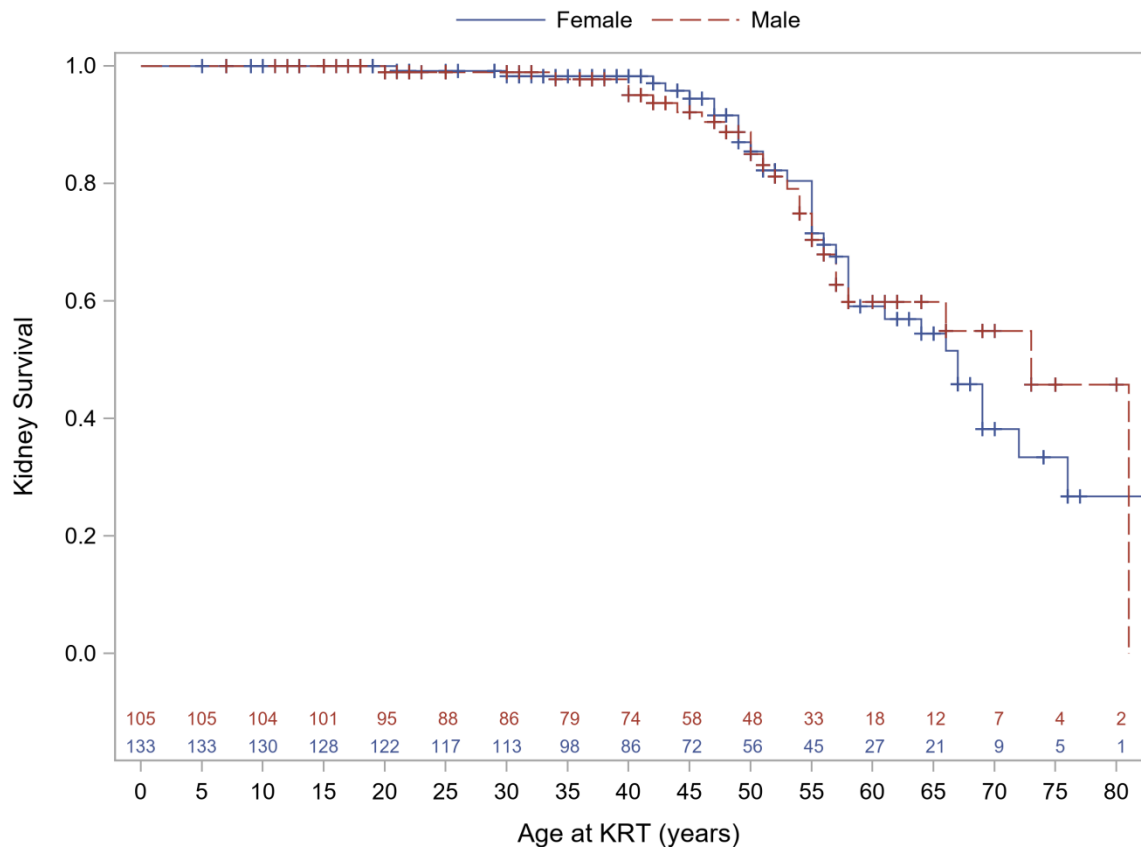


Figura 28: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (ESKD) en pacientes con variantes patogénicas en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4* comparado por sexo ($P = 0,77$). Línea azul: mujeres, línea roja: varones.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Enfermedad renal. La hematuria estuvo presente en el 92,1% (232/252) de los pacientes. De los 20 pacientes sin hematuria, 16 pertenecían a familias en las que alguien había sido diagnosticado con SAAR y 4 eran de familias con SAAD. Ninguno de los pacientes sin hematuria había desarrollado proteinuria aunque dos de ellos presentaban ERC-G2 a los 76 y 61 años, aparentemente por motivos distintos a la variante genética causante de su enfermedad.

Los datos sobre la proteinuria estaban disponibles en 241 pacientes; 157 (65,15%) de estos tenían proteinuria. Ninguno de los pacientes sin proteinuria desarrolló ERC (solo un paciente sin proteinuria presentó ERC-G3b, a los 70 años y presentaba el antecedente de nefrectomía), pero entre los que presentaban proteinuria, 61/157 (38,9%) iniciaron TRS. Los datos sobre el uso de IECAS/ARAI no se han registrado.

La supervivencia renal global fue de 67 años (IC del 95%, 58-76; Figura 29) mientras que en los pacientes con proteinuria fue de 58 años (95% CI, 56-57; Figura 30). En todo el grupo, 61 pacientes iniciaron TRS (24,2%) a una edad media de 54.0 ± 12.2 años y una edad mediana de 55 años (IQR 49-58). Seis pacientes progresaron a ERC-G5 con TRS antes de los 41 años. La pendiente de disminución del FGe, fue de $-1,46 \text{ ml/min/1,73m}^2$ por año ($-1,66$ a $-1,26$) para el grupo en general (Figura 31) y no mostró diferencias significativas entre *COL4A3* y *COL4A4* ($p = 0,24$). La pendiente de declive del FGe para pacientes con proteinuria fue de $-1,97$ en comparación con $-0,77 \text{ ml/min/1,73m}^2$ por año para pacientes sin proteinuria (diferencia 1,20; IC del 95%: $0,78$ - $1,62$, $P < 0,001$); (Figura 32).

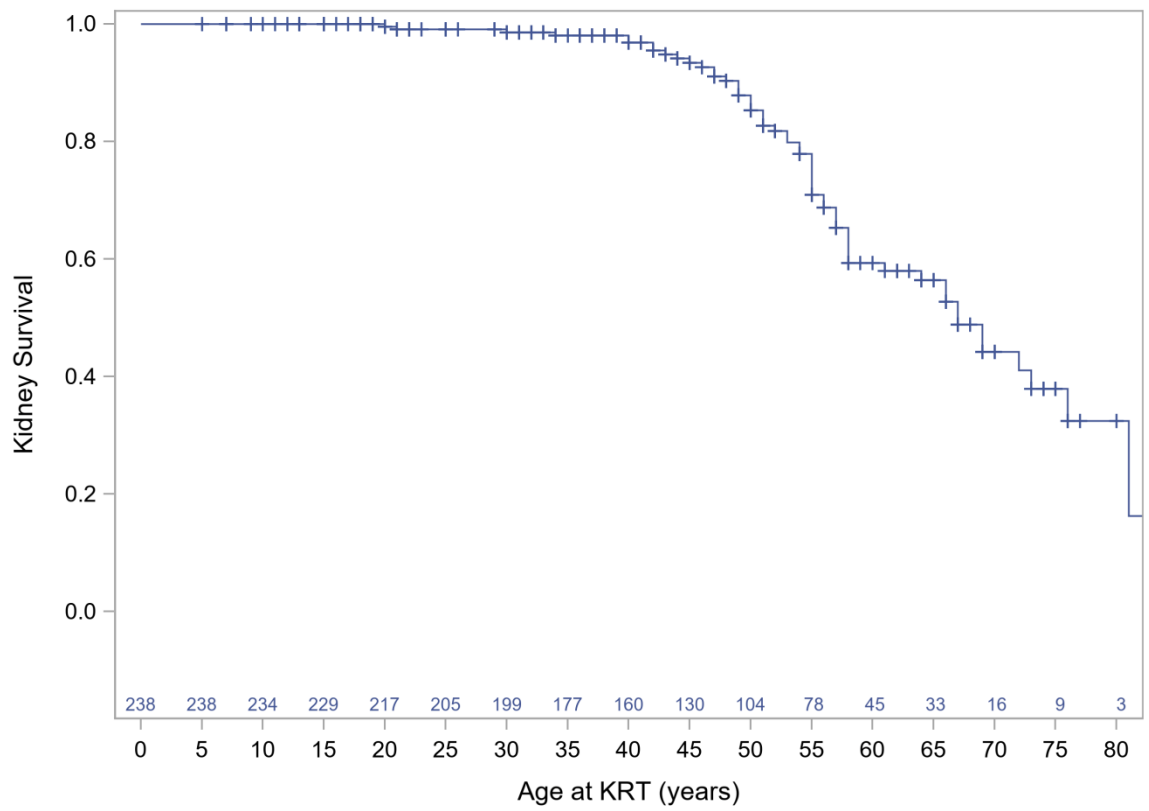


Figura 29: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) para toda la cohorte. (KRT: edad de inicio de TRS; Renal survival: supervivencia renal)

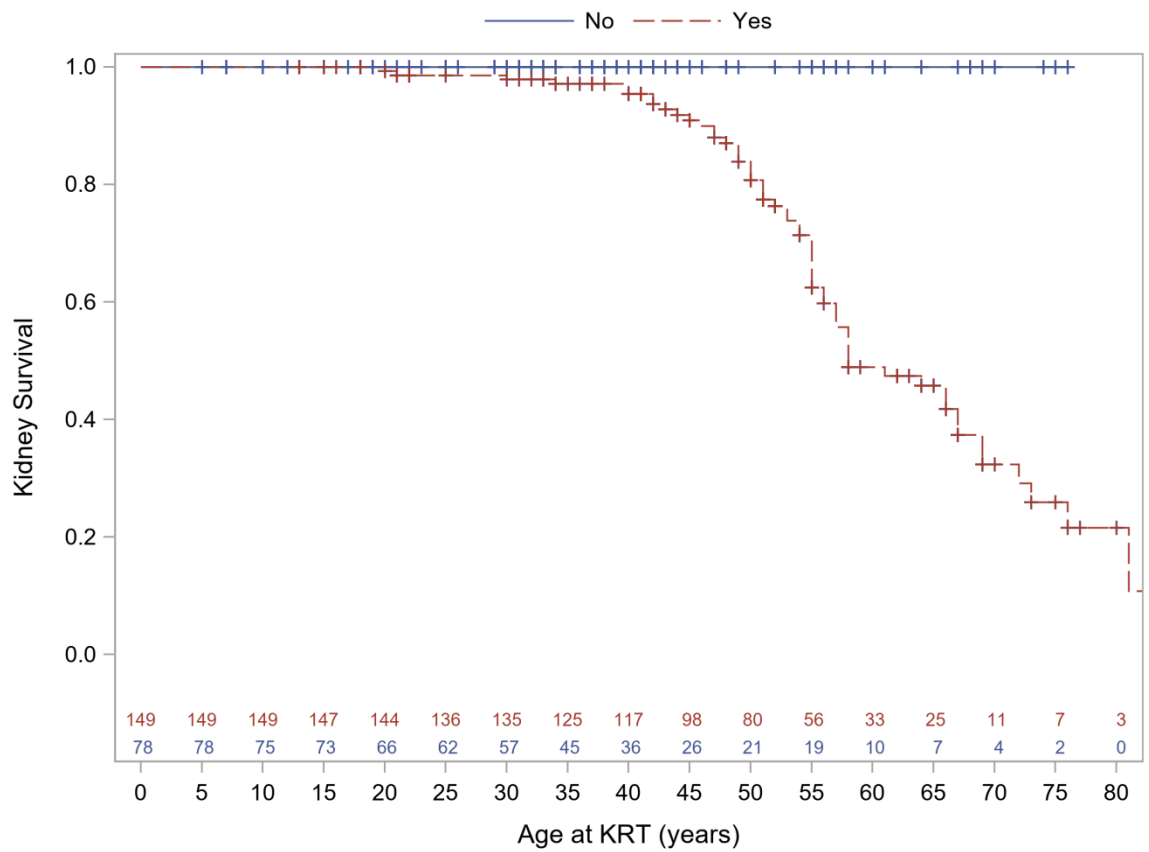


Figura 30: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) comparando pacientes con (rojo) y sin proteinuria (azul). (Age at KRT: edad de inicio de TRS; Renal survival: supervivencia renal)

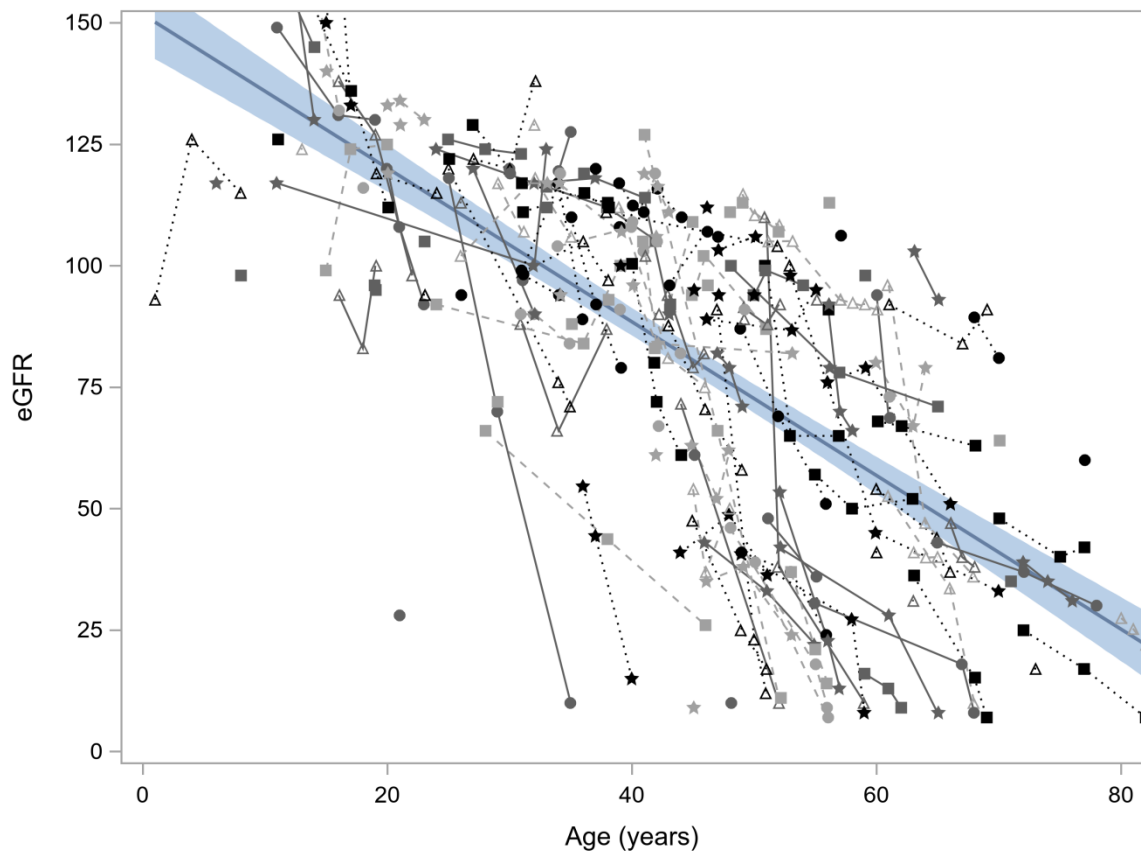


Figura 31: Declive del filtrado glomerular estimado (FGe = eGFR) de los pacientes con variantes genéticas en los genes *COL4A3* o *COL4A4*. El eje "x" muestra la edad de los pacientes y el eje "y" muestra el FGe en ml/min/1,73m². Los puntos en el gráfico se corresponden con dos o más datos de FGe; la línea negra es la trayectoria estimada ($P=0.24$)

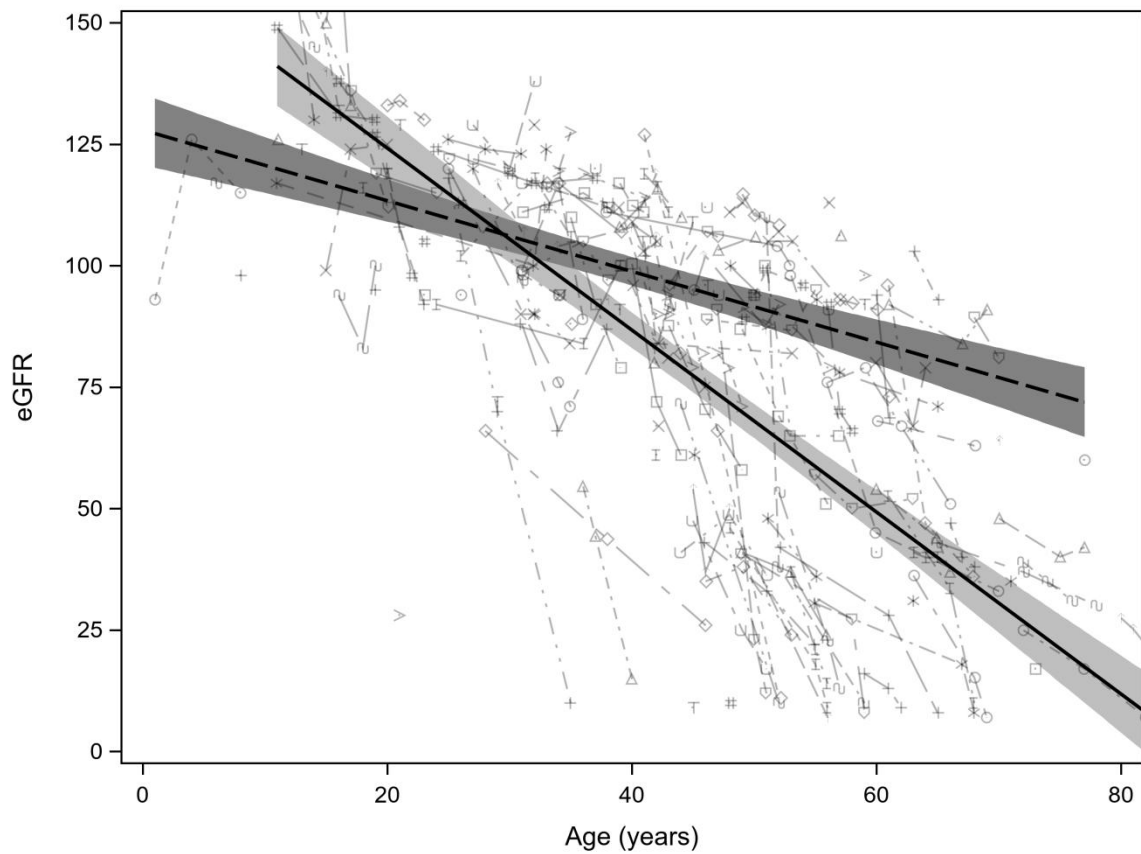


Figura 32: Declive del filtrado glomerular estimado (FGe) de los pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante con y sin proteinuria. El eje "x" muestra la edad de los pacientes y el eje "y" muestra el FGe en ml/min/1,73m². Los puntos en el gráfico se corresponden con dos o más datos de FGe; la línea continua es la trayectoria estimada del declive del FGe en pacientes con proteinuria y la línea de puntos es la trayectoria estimada del declive del FGe en pacientes sin proteinuria ($p < 0.001$). Las líneas grises claro representan los registros del FGe de cada uno de los pacientes en el tiempo.

También se observó una gran variabilidad intrafamiliar en la edad de inicio de TRS (Figura 33). La pendiente del aumento del cociente proteinuria/creatinina fue de 11,34 mg/g (1.95-20.72) por cada año de vida.

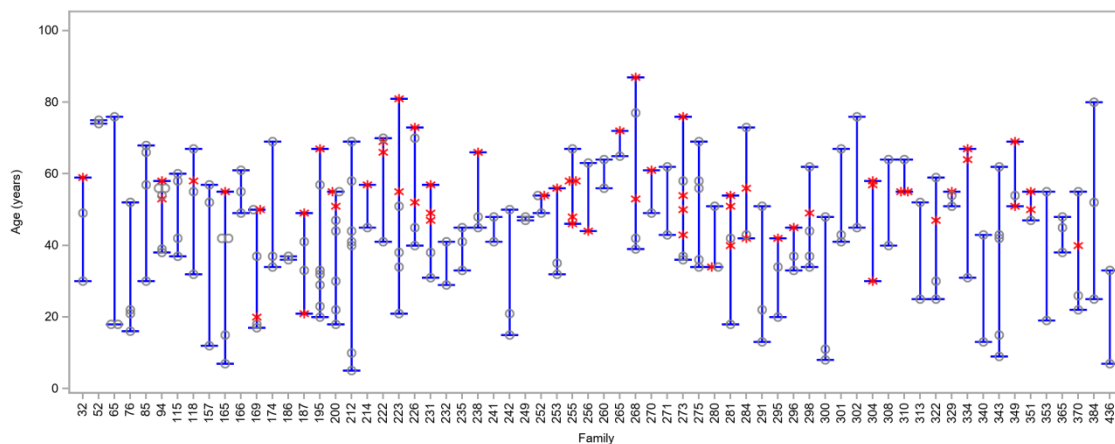


Figura 33: Variabilidad entre pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante. La gráfica incluye familias (líneas azules) con miembros que han progresado a terapia renal sustitutiva (TRS) en rojo y familiares sin TRS (círculos grises). La edad de los pacientes con TRS es la edad de inicio de la TRS y la edad de los familiares sin TRS es la edad al momento del estudio.

Hipoacusia. Entre 131 pacientes con audiometría, el 35,9% presentó hipoacusia, pero solo 11 pacientes (8,4%) presentaron HNB para tonos agudos. Solo un paciente con HNB alcanzó ERC-G5 con inicio de TRS a los 67 años (Tabla 7).

Anormalidades oculares. Setenta y cinco pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo y aunque el 23% de ellos presentaban hallazgos anormales, solo dos presentaban anomalías posiblemente relacionadas con el SA: uno presentaba erosiones corneales recurrentes (no utilizaba lentes de contacto) y otro presentaba distrofia corneal (Tabla 7).

Hipertensión. El porcentaje de pacientes con HTA aumenta según el grado de la ERC (Figura 34).

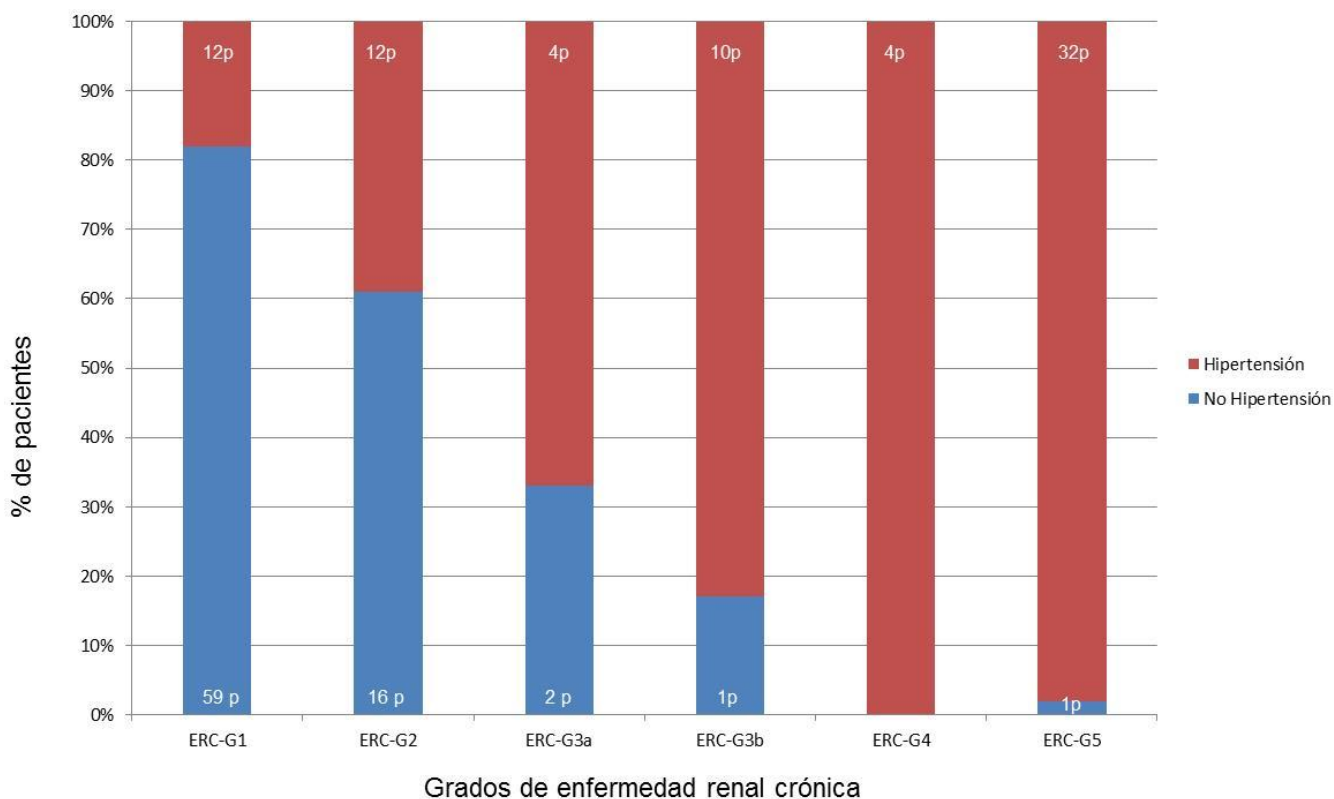


Figura 34: Porcentaje y número de pacientes con hipertensión arterial y el grado de enfermedad renal crónica.

La edad media al diagnóstico de HTA fue de $39,51 \pm 13,14$ años. La edad en el momento del diagnóstico de HTA demostró una correlación positiva con la edad de inicio de TRS ($P < 0,01$). La probabilidad de inicio de TRS según la edad de inicio de la HTA se analizó por terciles; aquellos pacientes en el segundo y tercer tercil mostraron unas tasas de supervivencia renal significativamente mejores que los del primer tercil (diagnosticados de HTA entre los 0-33 años de edad), con HR (IC 95%) de 0.08 (0.03-0.20) y 0.21 (0.08- 0.55), respectivamente (Figura 35).

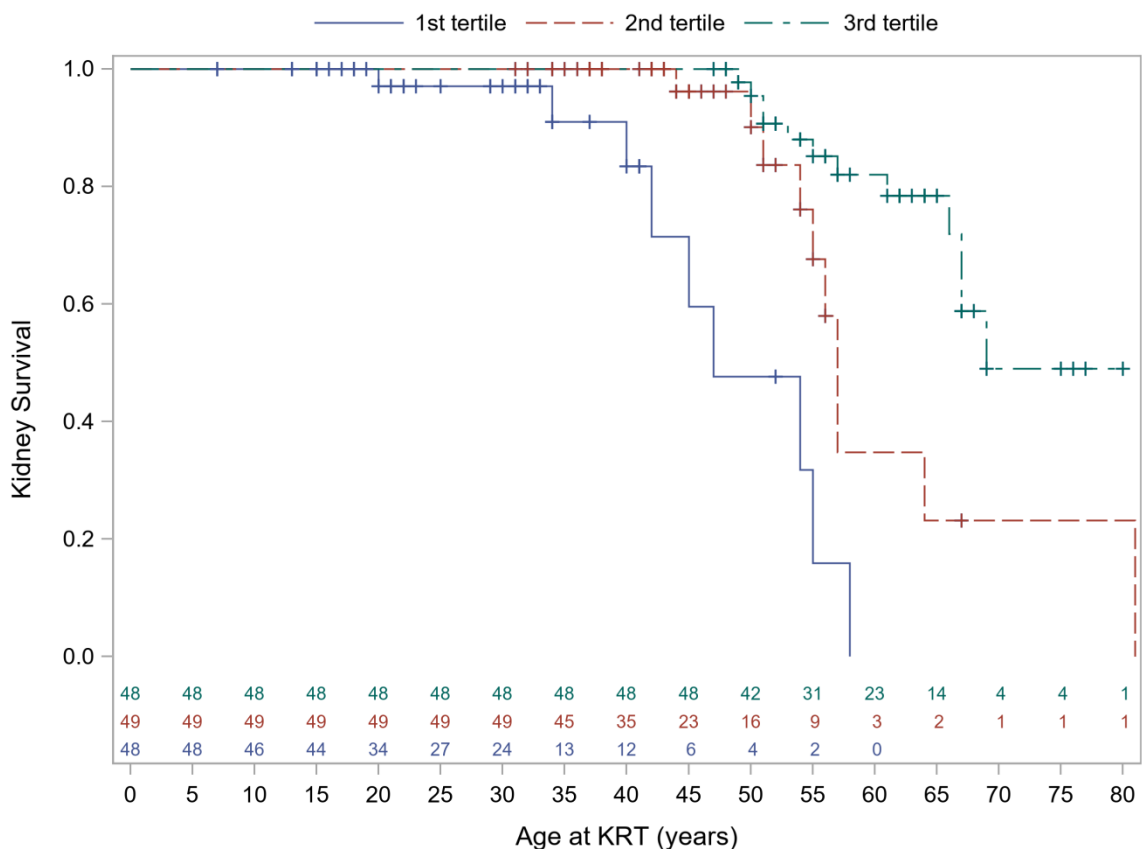


Figura 35: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (KRT) según la edad de inicio de la hipertensión, representada en terciles. El primer tercil (azul) comprende a los pacientes con diagnóstico temprano de hipertensión, entre los 0 y los 33 años; la edad del segundo tercil fue de 34 a 45 años (rojo) y en el tercer tercil de 46 a 70 años (verde). (Age at KRT: edad de inicio de TRS; Renal survival: supervivencia renal).

Resultados de las biopsias renales

Cuarenta y nueve de 157 pacientes con proteinuria se sometieron a una biopsia renal, mientras que ningún paciente con hematuria aislada ha sido biopsiado (Tabla 7).

Según la histología al microscopio óptico, los pacientes se clasificaron de la siguiente manera: normal e inmunotinción negativa: 32,65%; GESF: 32,65%; expansión de la matriz mesangial con inmunotinción positiva inespecífica: 18,37%; expansión de la matriz mesangial con tinción de inmunofluorescencia negativa: 16,32%. De los pacientes con GESF, el 75% progresó a TRS.

La microscopia electrónica se realizó en 20 muestras, revelando adelgazamiento +/- división y laminación de la MBG en todos los pacientes y borramiento de los pies de los podocitos en algunos en casos.

La edad media al momento de la biopsia renal fue de $36,57 \pm 12,56$ años (mediana de edad 35 años [rango IC 26-51]) mientras que el FGe medio fue de $79,13 \pm 28,94$ ml/min/1,73m². La magnitud de la proteinuria en el momento de la biopsia renal osciló entre 0,1 y 6,8 g/día (media $1,5 \pm 1,65$ g/día) y el 81% presentaba proteinuria > 300 mg/día.

Resultados del estudio genético

Se realizaron estudios genéticos en 215 pacientes; los 37 restantes tenían familiares con variantes genéticas identificadas como causantes de la enfermedad y enfermedad renal compatible con SA, pero no se disponía de muestra de DNA para su estudio genético.

Se identificó una variante patogénica en heterocigosis en el gen *COL4A3* en 107 pacientes (35 familias), mientras que 133 tenían una variante patogénica en el gen *COL4A4* (43 familias) (Tabla 7 y 8). Se identificaron 12 pacientes con herencia digénica/compleja (Tabla 7).

Las variantes de tipo *missense* fueron el tipo más común de variante causal (Figura 36). Los cambios de aminoácido de Gly (90%) a otro aminoácido se detectaron en los siguientes porcentajes: 33% Arginina, 21% Valina, 19% Ácido glutámico, 11% Serina, 4% Ácido aspártico y 2% Cisteína. El porcentaje de familias con variantes patogénicas truncantes fue del 31%.

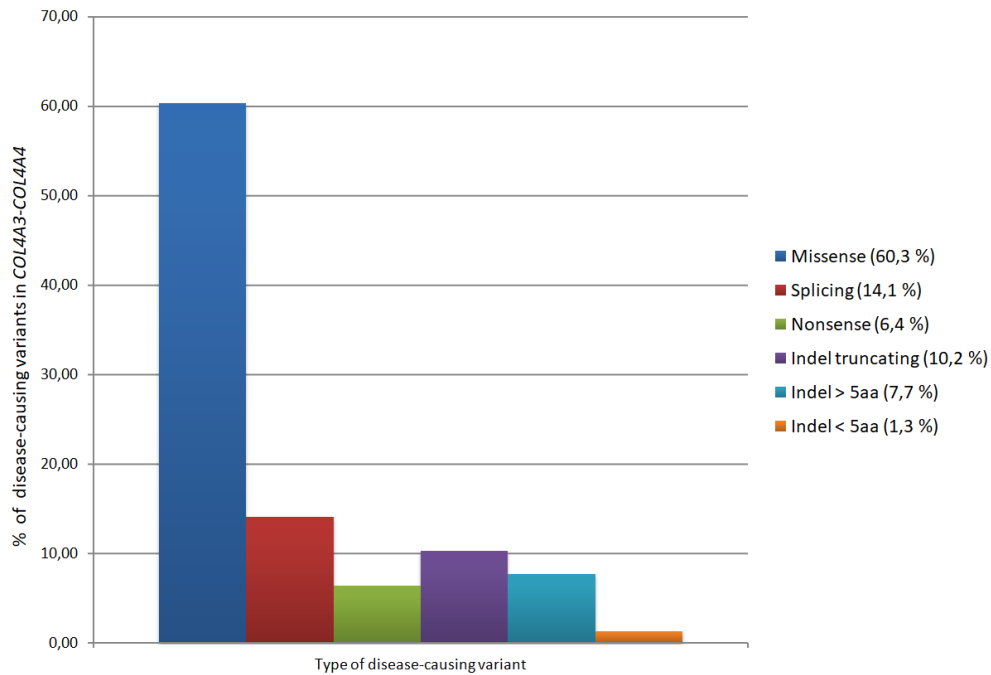


Figura 36: Porcentaje de familias según el tipo de variante genética patogénica en los genes *COL4A3* y *COL4A4*.

Correlación genotipo-fenotipo

La supervivencia renal se evaluó comparando los genes causantes y, aunque no se detectó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,51$), la mediana de edad de inicio de TRS fue de 64 años [IC del 95%, 57-71] para *COL4A3* versus 69 años [95% CI, 58-81] para *COL4A4* (Figura 37). Por lo tanto, para evaluar las correlaciones genotipo-fenotipo restantes, consideramos las variantes *COL4A3* y *COL4A4* en conjunto. Al comparar pacientes con variantes truncantes y no truncantes tampoco se observaron diferencias significativas ($p = 0,37$; Figura 38). Además, la supervivencia renal no se vio influenciada por las características de las variantes, según las diferentes clasificaciones (Figuras 39, 40 y 41).

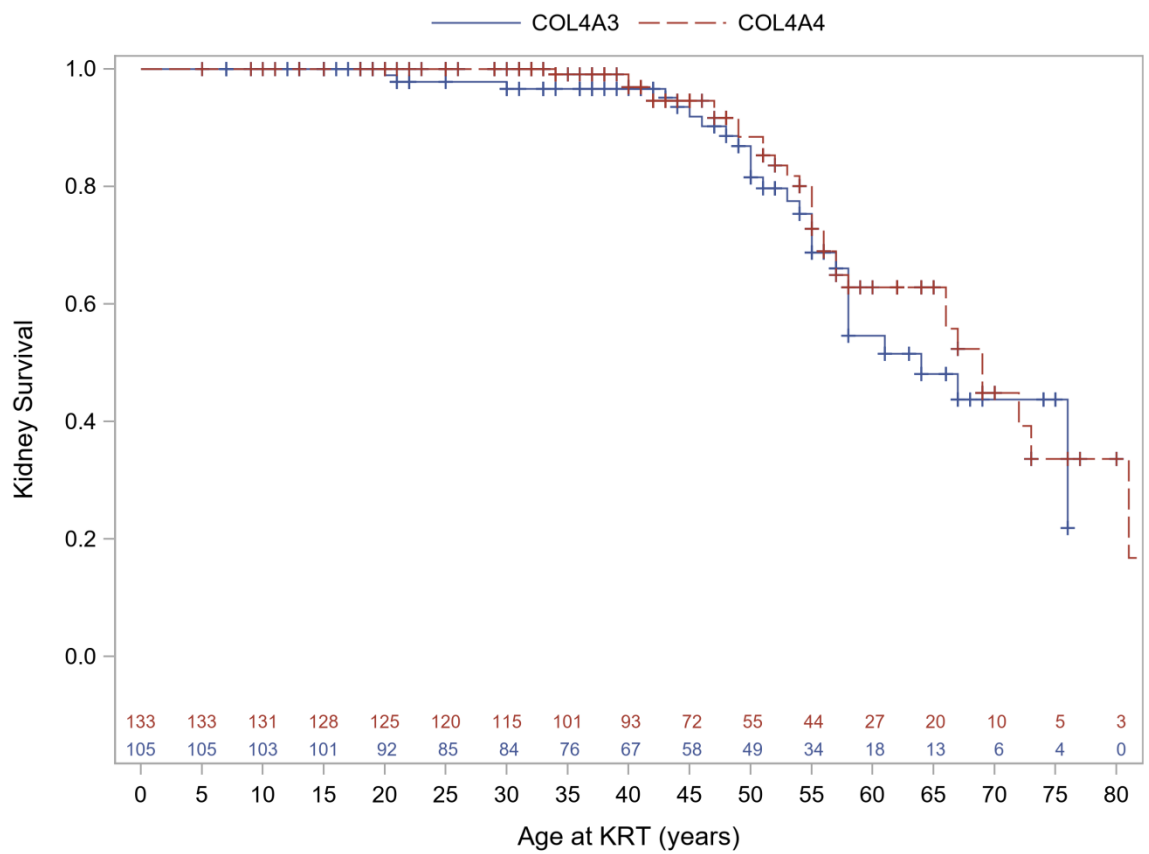


Figura 37: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (KRT) en pacientes con variantes patogénicas en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4* ($p = 0,51$). (Age at KRT: edad de inicio de TRS; Renal survival: supervivencia renal)

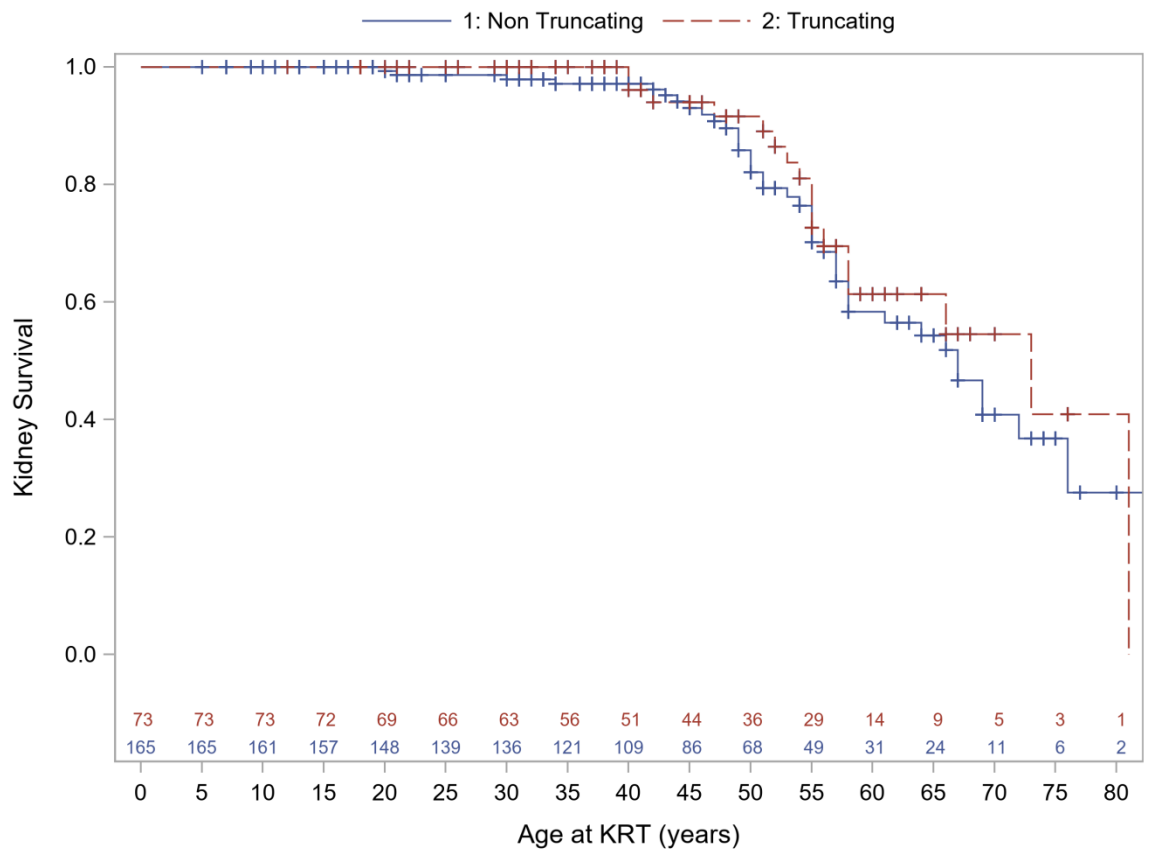


Figura 38: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (KRT) comparando variantes causales truncantes (rojo) versus no truncantes (azul); ($p = 0.37$). (Age at KRT: edad de inicio de TRS; Renal survival: supervivencia renal)

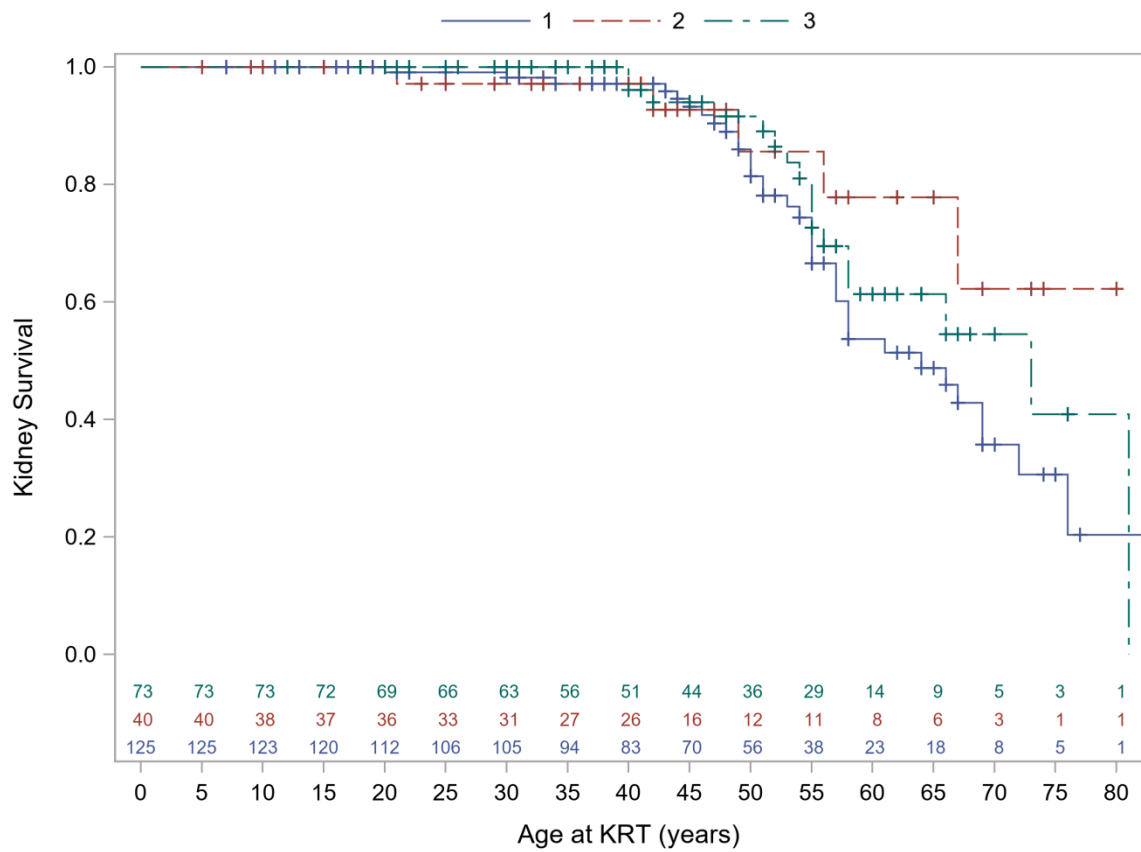


Figura 39: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (KRT) comparando: 1) variantes patogénicas no truncantes, sustituciones de Gly (azul); 2) variantes patogénicas no truncantes, sustituciones no Gly (rojo) y 3) variantes patogénicas no truncantes (verde); ($p = 0,22$). (Age at KRT: edad de inicio de TRS; Renal survival: supervivencia renal)

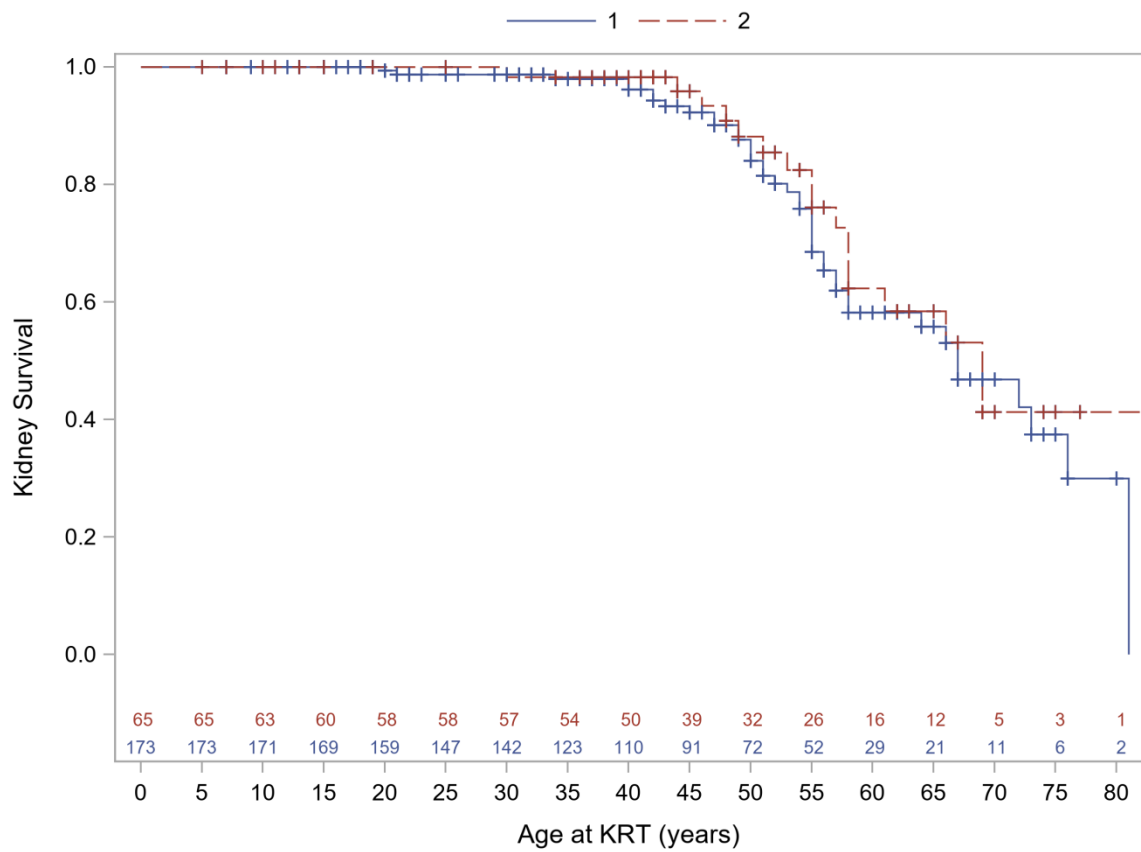


Figura 40: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (KRT) comparando dos grupos: Grupo 1 (inserciones, deleciones, *missense*, *nonsense* y sustituciones de Gly por Arg, Glu o Asp; azul) versus Grupo 2 (sustituciones de Gly por no Arg, Glu o Asp; rojo); ($P = 0,75$).

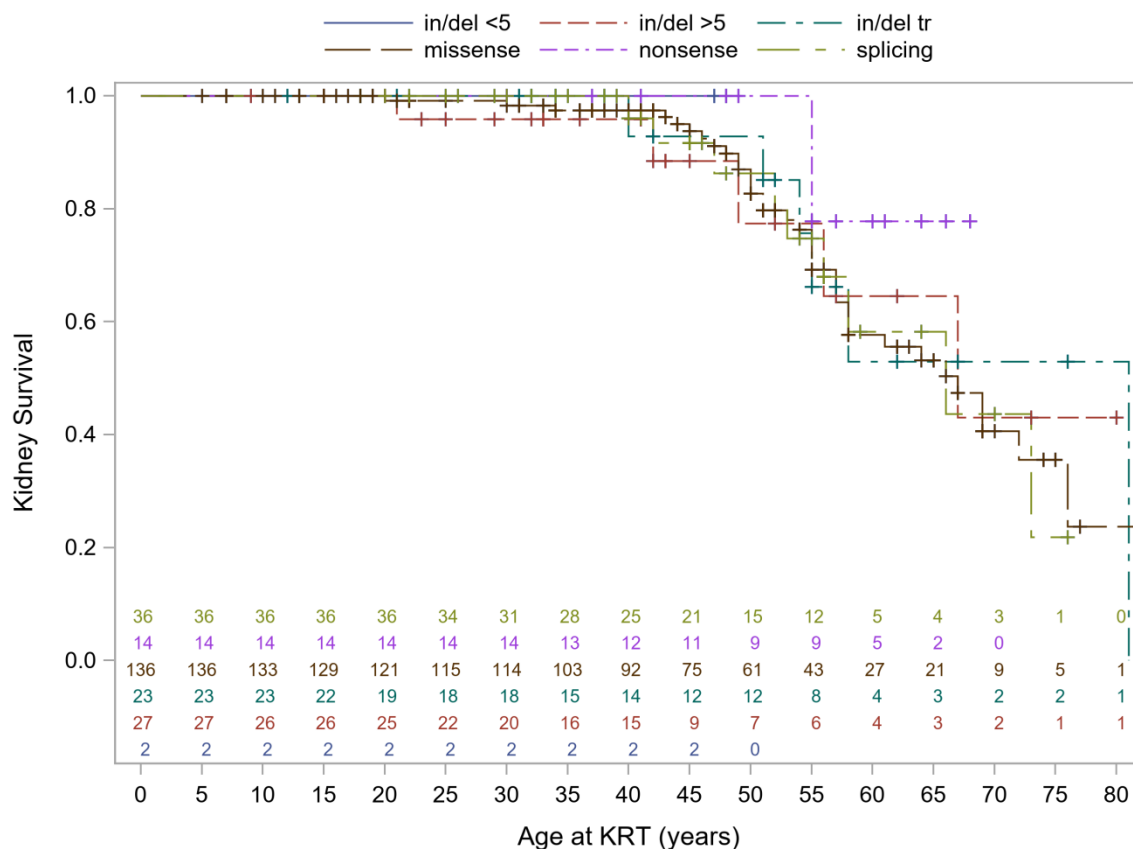


Figura 41: Probabilidad de inicio de terapia renal sustitutiva (ESKD) comparando el tipo de variante (*missense*, *nonsense*, *splicing*, *indel* truncantes, *indel*> 5 e *indel*<5 ($p=0,84$).

De seis pacientes que iniciaron TRS antes de los 41 años de edad, tres tenían una variante *missense* que alteraba una glicina, uno tenía una variante de *splicing* y dos tenían una variante *indel* (un paciente tenía una variante *indel in-frame* de más de cinco aminoácidos y el otro paciente una *indel* truncante).

Los pacientes con una herencia digénica/compleja no se incluyeron en el análisis de supervivencia debido al bajo número de pacientes con esta herencia, pero se describen en la Tabla 7 a partir de la página siguiente. Si bien algunos de ellos tienen un fenotipo precoz, otros tienen una enfermedad muy leve y de lenta progresión.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
32	19-0527	Male	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.345del p.(Pro116Leufs*37) COL4A4: c.1100dup p.(Pro369Thrfs*61)	49	Yes	Yes						49	47			
32	19-0526	Female	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.345del p.(Pro116Leufs*37) COL4A4: c.1100dup p.(Pro369Thrfs*61)	59	Yes	Yes						59	10	59		
	19-0529	Female	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.345del p.(Pro116Leufs*37) COL4A4: c.1100dup p.(Pro369Thrfs*61)	25	Yes	No						30	98			
52*	00-969	Male	COL4A3	c.3062G>T p.(Gly1021Val)		No	No										
52*	00-970	Female	COL4A3	c.4424T>C p.(Phe1475Ser)		Yes	No										
57	01-237	Female	COL4A4	c.2111G>A p.(Gly704Glu)	32	Yes	Yes	33			LM: Expansion of the mesangial matrix; IF:negative	TTBM and PFPE	48	96		Yes	No
65*	02-001	Female	COL4A3	c.345del p.(Pro116Leufs*37)		No	No						76	60			
65*	18-193	Male	COL4A3	c.345del p.(Pro116Leufs*37)	18	No	No						18	110			No**
65*	18-979	Female	COL4A3	c.345del p.(Pro116Leufs*37)	18	No	No						18	95			
76	03-034	Female	COL4A3	c.1345G>A p.(Gly449Arg)	32	Yes	Yes	37	0,74	98	LM: normal; IF: negative	TTBM	52	100		No	No
76	15-288	Female	COL4A3	c.1345G>A p.(Gly449Arg)	6	Yes	Yes						22	92		No	No
76	17-390	Female	COL4A3	c.1345G>A p.(Gly449Arg)	18	Yes	Yes						21	115		No	No
76	17-936	Male	COL4A3	c.1345G>A p.(Gly449Arg)		Yes	Yes						16	133		No	No
84	05-14	Female	COL4A3	c.343G>A p.(Gly115Arg)	52	Yes	No						52	82			
85*	05-25	Male	COL4A3	c.4441C>T p.(Arg1481*)	35	No	No						57	92			
85*	05-22	Female	COL4A3	c.4441C>T p.(Arg1481*)	57	Yes	No						68	91			
85*	05-23	Male	COL4A3	c.4441C>T p.(Arg1481*)		Yes	Yes						66	90			
85*	05-24	Male	COL4A3	c.4441C>T p.(Arg1481*)		No	No						30	97			
94	05-111	Male	COL4A3	c.279+2T>C p.(?)	50	Yes	Yes	51	6,80	33	FSGS	TTBM	58	10	58	No**	NO

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
94	05-130	Female	COL4A3	c.279+2T>C p.(?)	24	No	No						36	100			
94	05-110	Female	COL4A3	c.279+2T>C p.(?)		Yes	No						38	100			
94	07-312	Male	COL4A3	c.279+2T>C p.(?)	30	Yes	Yes	31			FSGS		53	10	53	No**	
94	09-140	Male	COL4A3	c.279+2T>C p.(?)	47	Yes	Yes	53	2,80	55	LM: normal; IF: negative	TTBM	56	65		No**	
94	09-141	Male	COL4A3	c.279+2T>C p.(?)		Yes	No						54	93		No**	
94	09-157	Male	COL4A3	c.279+2T>C p.(?)	79	Yes							78	48			
115	07-66	Female	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.4826G>A p.(Arg1609Gln) COL4A4: c.4351G>A p.(Gly1451Arg)	45	Yes	No						58	80		No**	
115	15-487	Male	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.4826G>A p.(Arg1609Gln) COL4A4: c.4351G>A p.(Gly1451Arg)	39	Yes	Yes						42	82			No
115	18-129	Female	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.4826G>A p.(Arg1609Gln) COL4A4: c.4351G>A p.(Gly1451Arg)	37	Yes	No						37	85			
115	17-460	Male	COL4A4	c.2908C>T p.(Gln970*)	59	Yes	No						60	73			
118	07-308	Female	COL4A4	c.2219dup p.(Val741Cysfs*47)	10	Yes	Yes	32	3,52	96	LM: normal; IF: negative	TTBM and PFPE	32	124		No	
118	07-133	Female	COL4A4	c.2219dup p.(Val741Cysfs*47)	56	Yes	Yes						67	36		No	
118	07-135	Female	COL4A4	c.2219dup p.(Val741Cysfs*47)		Yes	Yes						58	10	58		
118	07-299	Male	COL4A4	c.2219dup p.(Val741Cysfs*47)	45	Yes	No						55	91			
144*	16-134	Female	COL4A3	c.725G>A p.(Gly242Glu)	78	Yes								74			
157*	09-201	Female	COL4A3	c.345del p.(Pro116Leufs*37)	44	Yes	Yes						52	96		No	
157*	09-200	Male	COL4A3	c.345del p.(Pro116Leufs*37)	49	Yes	No						57	66		No	
157*	09-204	Male	COL4A3	c.345del p.(Pro116Leufs*37)	13	No	No						12	124			
165	10-039	Female	COL4A3	c.2954G>T p.(Gly985Val)	35	Yes	Yes	41	1,00		FSGS	TTBM	55	10	55	No**	No**
165	10-046	Female	COL4A3	c.2954G>T p.(Gly985Val)	20	Yes	No						42	106		No**	No
165	10-419	Female	COL4A3	c.2954G>T p.(Gly985Val)	36	Yes	No						42	91		No**	No

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
165	12-244	Male	COL4A3	c.2954G>T p.(Gly985Val)	10	Yes	No						15	140			
165	10-047	Female	COL4A3	c.2954G>T p.(Gly985Val)	10	Yes	No						7	115			
166*	10-130	Male	COL4A3	c.3643C>T p.(Arg1215*)	54	No	No						61	69		No	No
166*	10-131	Female	COL4A3	c.3643C>T p.(Arg1215*)	54	No	No						55	102		No	No
166*	111-108	Male	COL4A3	c.3643C>T p.(Arg1215*)	42	No	No						49	106		No	No
169		Male	COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)		Yes	Yes	14	0,20	95	LM: normal; IF: negative		50	10	50	No	
169	09-186	Male	COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)		Yes	Yes	20	0,46		FSGS		20	10	20	No	
169	10-305	Male	COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)	12	Yes	No						18	100		No	No
169	10-304	Male	COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)		Yes	No						17	116		No	
169	17-133	Female	COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)	11	Yes	Yes						50	87		No	No
169	17-252	Female	COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)	37	Yes	No						37	112			No
174	11-098	Female	COL4A3	c.2083G>A p.(Gly695Arg)	32	Yes	Yes						69	33		Yes	No**
174	11-099	Female	COL4A3	c.2083G>A p.(Gly695Arg)	26	Yes	Yes						37	87		No**	Yes
174	11-100	Female	COL4A3	c.2083G>A p.(Gly695Arg)	18	Yes	Yes						34	84		No	No
186*	12-030	Male	COL4A3	c.4441C>T p.(Arg1481*)		No	No										
186*	12-031	Female	COL4A3	c.40_63del p.(Leu14_Leu21del)		No	No										
187	12-205	Female	COL4A3	c.(2125+1_2224-1)_(2980+1_3071-1)dup p.(?)		Yes	Yes						21	10	21	No	No
187	12-111	Female	COL4A3	c.(2125+1_2224-1)_(2980+1_3071-1)dup p.(?)		Yes	Yes				FSGS	TTBM	41	80		No	No
187	12-112	Female	COL4A3	c.(2125+1_2224-1)_(2980+1_3071-1)dup p.(?)		Yes	Yes						49	10	49	No	No
187		Female	COL4A3	c.(2125+1_2224-1)_(2980+1_3071-1)dup p.(?)		Yes	Yes				FSGS		33	45		No	No
188	17-283	Male	COL4A3	c.1918G>A p.(Gly640Arg)	20	Yes	Yes	26	0,55	92	LM: normal; IF: negative	TTBM	75	31			

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
189*	17-054	Male	COL4A4	c.4508delA p.(His1503Profs*49)	30	Yes	No						31	90		No**	
195	12-281	Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	61	Yes	Yes				LM: Expansion of the mesangial matrix; IF:negative		67	10	67	Yes	No**
195	12-282	Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes	No						57	91		No	
195	12-284	Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes	No						33	94		No	
195	12-285	Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes	No						32	112		No	No
195	12-286	Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes	No						20	129		No	
195	12-592	Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	19	No	No						23	115			No
195	12-593	Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes	No						29	120			No
200	13-230	Female	COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1487Glu)	10	Yes	Yes	35	0,74	96	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF:negative	TTBM and PFPE	55	51		No	
200	13-231	Female	COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1487Glu)	10	Yes	Yes						30	123		No**	
200	13-232	Male	COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1487Glu)	10	Yes	Yes						22	130		No	
200	13-282	Male	COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1487Glu)	30	Yes	Yes						55	10	55	No	
200	13-285	Female	COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1487Glu)	5	Yes	Yes				LM: normal; IF: negative		51	10	51	No**	
200	13-286	Female	COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1487Glu)	1	Yes	Yes						18	130		No	No
200	13-350	Male	COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1487Glu)		Yes							47				
200	15-550	Female	COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1487Glu)		Yes	Yes						44	109		No**	
212*	14-142	Male	COL4A4	c.5045G>A p.(Arg1682Gln)		Yes	No						58				
212*	14-143	Male	COL4A4	c.5045G>A p.(Arg1682Gln)		Yes	No						69	64			

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
212*	14-150	Female	COL4A4	c.5045G>A p.(Arg1682Gln)		Yes	No						44	95			
212*	14-151	Male	COL4A4	c.5045G>A p.(Arg1682Gln)		Yes	No						40	102			
212*	14-152	Male	COL4A4	c.5045G>A p.(Arg1682Gln)		Yes	No						41	67			
212*	14-154	Female	COL4A4	c.5045G>A p.(Arg1682Gln)		Yes	No						10	126			
212*	14-155	Female	COL4A4	c.5045G>A p.(Arg1682Gln)		Yes	No						5	117			
214	14-216	Male	COL4A4 Cis	c.2320G>C;4394G>A p.(Gly774Arg;Gly1465Asp)		Yes	Yes						57	10	57	No	No**
214	14-218	Male	COL4A4 Cis	c.2320G>C;4394G>A p[(Gly774Arg;Gly1465Asp)	42	Yes	Yes						45	82		Yes	No
217*	14-374	Male	COL4A3	c.3837delA p.(Gly1280Valfs*38)		No	No										
217*	14-375	Female	COL4A3	c.2621delG p.(Gly874Valfs*9)		No	No										
222	14-355	Female	COL4A4	c.755G>T p.(Gly252Val)	32	Yes	Yes	37	1,31	98	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF:negative	TTBM and PFPE	41	119		No	
222		Male	COL4A4	c.755G>T p.(Gly252Val)	70	Yes	Yes										
222		Female	COL4A4	c.755G>T p.(Gly252Val)		Yes	Yes						69	10	69		
222		Male	COL4A4	c.755G>T p.(Gly252Val)		Yes	Yes				FSGS		66	10	66		
223	14-392	Male	COL4A4	c.1143_1144del p.(Asp383Cysfs*46)	54	Yes	Yes	56	1,24	45	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits		81	10	81	No**	
223	14-393	Female	COL4A4	c.1143_1144del p.(Asp383Cysfs*46)	39	Yes	Yes	49	1,70	46	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits		55	10	55	No**	No
223	14-394	Female	COL4A4	c.1143_1144del p.(Asp383Cysfs*46)	30	Yes	No						34	106		No	No

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes afecion
223	15-742	Female	COL4A4	c.1143_1144del p.(Asp383Cysfs*46)	35	Yes	No						38	79		No	No**
223	15-591	Male	COL4A4	c.1143_1144del p.(Asp383Cysfs*46)	54	Yes	Yes										
223	15-592	Female	COL4A4	c.1143_1144del p.(Asp383Cysfs*46)	21	Yes	No										
226	14-470	Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	14	Yes	Yes	23	0,24	91	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits		45	75		Yes	No
226		Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	35	Yes	Yes						40	93		No**	No
226		Male	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)		Yes	Yes						73	10	73		
226		Male	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)		Yes	Yes						52	10	52		
226		Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)		Yes	No						70	35		No**	
231	05-193	Male	COL4A4	c.3559G>A p.(Gly1187Arg)	47	Yes	Yes	47	1,50	79	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF:negative	TTBM	57	10	57	No**	No
231	10-461	Female	COL4A4	c.3559G>A p.(Gly1187Arg)	30	Yes	Yes				FSGS		47	10	47		
231	10-406	Male	COL4A4	c.3559G>A p.(Gly1187Arg)	32	Yes	No						38	107		No**	no
231	12-543	Female	COL4A4	c.3559G>A p.(Gly1187Arg)		Yes	Yes						49	10	49		
231	10-407	Female	COL4A4	c.3559G>A p.(Gly1187Arg)	15	Yes	No						31	138		No	No
232	16-550	Female	COL4A4	c.4334-23A>G p.(?)	33	Yes	Yes						41	105		No	
232	16-551	Female	COL4A4	c.4334-23A>G p.(?)	27	Yes	No						29	119		No	

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes afecion
235	14-584	Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	14	Yes	No						45	96			
235	14-585	Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	14	Yes	Yes						41	61		No	No
235	14-586	Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	32	Yes	No						33	94			
238	15-031	Male	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	43	Yes	Yes						48	58		No	No
238	15-030	Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	55	Yes	Yes				FSGS		66	10	66	No	No**
238	15-032	Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	34	Yes	Yes				LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits		45	26		No	No
241*	15-153	Female	COL4A4	c.1921C>T p.(Arg641*)	41	Yes	No						41	90			
241*	15-152	Male	COL4A4	c.1921C>T p.(Arg641*)	48	Yes	No						48	91			
242	13-404	Male	COL4A3	c.1096G>A p.(Gly366Arg)	42	Yes	Yes						50	36		No**	No
242	13-406	Male	COL4A3	c.1096G>A p.(Gly366Arg)	15	Yes	Yes						21	98		No	No
242	13-407	Male	COL4A3	c.1096G>A p.(Gly366Arg)	9	Yes	Yes						15	132		No**	No
246	12-417	Female	COL4A4	c.2219dupC p.(Val741Cysfs*54)	21	Yes	Yes						62	52		No	
249	15-472	Male	COL4A4	c.2733_2741del9 p.(Gly912_Pro914del)	13	Yes	Yes	17	0,10	94	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits		48	71		No	
249	15-473	Female	COL4A4	c.2733_2741del9 p.(Gly912_Pro914del)	23	Yes	Yes	25	0,60	95	LM: normal; IF: negative	TTBM	47	50		No	
252	15-527	Female	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.2342_2350del p.(Thr781_Gly783del) COL4A4: c.5045G>A p.(Arg1682Gln)	12	Yes	Yes						49	98		No**	No
252	16-265	Male	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.2342_2350del p.(Thr781_Gly783del) COL4A4: c.5045G>A p.(Arg1682Gln)		Yes	Yes	51	1,01	24	LM: normal; IF: negative		54	10	54	No**	No
252	16-717	Female	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.2342_2350del p.(Thr781_Gly783del) COL4A4: c.5045G>A p.(Arg1682Gln)	52	Yes	No						54	74			

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes afecion
253	12-279	Female	COL4A4	c.114+1G>C p.(?)	14	Yes	Yes	27	0,30	95	LM: normal; IF: negative		35	89			
253		Male	COL4A4	c.114+1G>C p.(?)		Yes	Yes	29	2,00	90	FSGS		56	10	56	No**	
253		Male	COL4A4	c.114+1G>C p.(?)	35	Yes	No										
255	15-579	Female	COL4A3	c.2384G>T p.(Gly795Val)		Yes	No						67	63		No	
255		Female	COL4A3	c.2384G>T p.(Gly795Val)		Yes	Yes						58	10	58		
255		Female	COL4A3	c.2384G>T p.(Gly795Val)		Yes	Yes						58	10	58		
255		Male	COL4A3	c.2384G>T p.(Gly795Val)		Yes	Yes						46	10	46		
255		Male	COL4A3	c.2384G>T p.(Gly795Val)		Yes	Yes						48	10	48		
256	15-567	Female	COL4A3	c.1391G>T p.(Gly464Val)	58	Yes	Yes						63	79		No	No**
256	17-850	Male	COL4A3	c.1391G>T p.(Gly464Val)	35	Yes	Yes				LM: Expansion of the mesangial matrix; IF:negative		44	10	44		No**
260*	15-647	Male	COL4A4	c.914_930+29del p.(?)		Yes	No						64	93		No	No
260*	15-648	Female	COL4A4	c.914_930+29del p.(?)	52	No	No						56	93		No	No
265	16-553	Female	COL4A4	c.1396G>A p.(Gly466Arg)	65	Yes	Yes						65	37			
265		Female	COL4A4	c.1396G>A p.(Gly466Arg)		Yes	Yes						72	10	72		
268	09-258	Female	COL4A4	c.1460G>T p.(Gly487Val)	30	Yes	Yes						77	30			
268	12-325	Female	COL4A4	c.1460G>T p.(Gly487Val)	34	Yes	Yes						53	10	53		
268	13-109	Female	COL4A4	c.1460G>T p.(Gly487Val)	46	Yes	No										
268	13-110	Female	COL4A4	c.1460G>T p.(Gly487Val)	43	Yes	No										
268		Female	COL4A4	c.1460G>T p.(Gly487Val)		Yes	Yes						87	10	87		

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
270	16-109	Female	COL4A3	c.2954G>T p.(Gly985Val)	48	Yes	Yes	54	1,20	48	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF:negative	TTBM	61	10	61	No**	No
270	16-108	Female	COL4A3	c.2954G>T p.(Gly985Val)	49	Yes	Yes						49	94			
271	16-099	Male	COL4A4	c.4847T>G p.(Leu1616Arg)	55	Yes	Yes	58			FSGS		62	31			
271	16-098	Male	COL4A4	c.4847T>G p.(Leu1616Arg)	36	Yes	Yes						43	82			
273	12-341	Female	COL4A3	c.3472G>C p.(Gly1158Arg)	69	Yes	Yes						76	10	76		
273	07-010	Male	COL4A3	c.3472G>C p.(Gly1158Arg)	34	Yes	Yes	42	1,00	92	LM: normal; IF: negative		54	10	54	No	
273	07-015	Female	COL4A3	c.3472G>C p.(Gly1158Arg)	25	Yes	Yes						37	113		No**	No
273	07-440	Male	COL4A3	c.3472G>C p.(Gly1158Arg)	23	Yes	Yes	23	0,19	94	FSGS	TTBM and PFPE	36	118		No	No**
273	10-169	Male	COL4A3	c.3472G>C p.(Gly1158Arg)	51	Yes	Yes						50	10	50	No	
273	13-010	Male	COL4A3	c.3472G>C p.(Gly1158Arg)		Yes	Yes						58	92			
273		Female	COL4A3	c.3472G>C p.(Gly1158Arg)		Yes	Yes						43	10	43		
275	16-154	Male	COL4A4	c.3688G>T p.(Gly1230Cys)	25	Yes	Yes						69	89		Yes	No**
275		Male	COL4A4	c.3688G>T p.(Gly1230Cys)		Yes	Yes						58	98		No	
275		Female	COL4A4	c.3688G>T p.(Gly1230Cys)		Yes	No						56	106		Yes	
275		Male	COL4A4	c.3688G>T p.(Gly1230Cys)	36	Yes	No						36	110		No**	No**
275		Female	COL4A4	c.3688G>T p.(Gly1230Cys)	34	Yes	No						34	107		No**	No**
276	16-156	Male	COL4A4	c.2429G>A p.(Gly810Asp)	37	Yes	Yes						37	106		No	No
278	16-003	Female	COL4A3	c.725G>A p.(Gly242Glu)		Yes	Yes				LM: normal; IF: negative	TTBM				No	

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
280	16-320	Male	COL4A4	c.3205G>C p.(Gly1069Arg)	19	Yes	Yes	29	4,50	94	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits	TTBM	34	71		No	No
280	16-321	Male	COL4A4	c.3205G>C p.(Gly1069Arg)	19	Yes	Yes	29			LM: normal; IF: negative	TTBM	34	10	34	No	No
280	17-725	Female	COL4A4	c.3205G>C p.(Gly1069Arg)	50	Yes	Yes						51	107			
281	16-133	Male	COL4A4	c.4508delA p.(His1503Profs*49)	20	Yes	Yes						40	10	40		
281	17-882	Male	COL4A4	c.4508delA p.(His1503Profs*49)	43	Yes	Yes				LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits		51	10	51		
281	17-883	Male	COL4A4	c.4508delA p.(His1503Profs*49)	13	Yes	Yes						54	10	54		
281	18-727	Male	COL4A4	c.4508delA p.(His1503Profs*49)	4	Yes	No						42	92		No	
281	18-730	Female	COL4A4	c.4508delA p.(His1503Profs*49)	18	Yes							18	96		No	
282*	16-345	Female	COL4A4	c.755G>A p.(Gly252Asp)	19	No	No						19	119			
284	16-416	Male	COL4A4	c.1323_1340del p.(Pro444_Leu449del)	37	Yes	Yes						43	61		No	No
284		Male	COL4A4	c.1323_1340del p.(Pro444_Leu449del)		Yes	Yes						42	10	42		
284		Female	COL4A4	c.1323_1340del p.(Pro444_Leu449del)		Yes	Yes						56	10	56		
284		Male	COL4A4	c.1323_1340del p.(Pro444_Leu449del)		Yes	Yes						73	24			
291	16-618	Male	COL4A3 + NPHS2 p.(R229Q)	c.2126G>A p.(Gly709Glu)	7	Yes	Yes						13	130		No	No
291	17-350	Female	COL4A3 + NPHS2 p.(R229Q)	c.2126G>A p.(Gly709Glu)		Yes	Yes				LM: normal; IF: negative		51	108		No	
291	18-102	Male	COL4A3 + NPHS2 p.(R229Q)	c.2126G>A p.(Gly709Glu)	22	No	No						22	94		No	No
295	17-038	Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	12	Yes	Yes	21	2,00	97	LM: normal; IF: negative		42	10	42		

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
295	17-039	Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	22	Yes	Yes						34	120			
295	17-041	Male	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)		Yes	Yes						20	105			
296	17-042	Female	COL4A3	c.2126G>A p.(Gly709Glu)	39	Yes	Yes	39			LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits		45	10	45		
296	17-043	Female	COL4A3	c.2126G>A p.(Gly709Glu)	34	Yes	Yes						37	97		Yes	
296	17-044	Female	COL4A3	c.2126G>A p.(Gly709Glu)	33	Yes	Yes						33	128		No	
298	17-046	Female	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	47	Yes	Yes						49	10	49		
298	17-047	Male	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	62	Yes	Yes						62	27			
298	17-048	Female	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	44	Yes	No						44	61			
298	17-049	Female	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	37	Yes	Yes						37	93			
298	17-050	Female	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	34	Yes	No						34	88			
299	17-065	Female	COL4A4	c.4922G>A p.(Cys1641Tyr)	54	Yes	Yes						65	51		No	No
300	17-072	Male	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.3829G>A p.(Gly1277Ser) COL4A4: c.193G>A p.(Gly65Ser)	8	Yes	Yes						8	109		No	
300	18-055	Female	COL4A4	c.193G>A p.(Gly65Ser)	47	Yes	No									No	
300	18-054	Male	COL4A3	c.3829G>A p.(Gly1277Ser)	46	Yes							11	97		No**	
301	17-018	Female	COL4A3	c.3133G>C p.(Gly1045Arg)	66	Yes	Yes						67	38		Yes	
301	17-513	Male	COL4A3	c.3133G>C p.(Gly1045Arg)	10	Yes	Yes						41	105		No	
301	19-0186	Male	COL4A3	c.3133G>C p.(Gly1045Arg)	43	No	No										
302	17-129	Female	COL4A4	c.4334-23A>G p.(?)	76	Yes	Yes						76	42		Yes	
302	18-142	Female	COL4A4	c.4334-23A>G p.(?)	45	Yes										No	

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
304	17-142	Female	COL4A3	c.583G>A p.(Gly195Ser)	51	Yes	Yes	56			FSGS		57	10	57	No	
304		Female	COL4A3	c.583G>A p.(Gly195Ser)		Yes	Yes						58	10	58		
304		Female	COL4A3	c.583G>A p.(Gly195Ser)		Yes	Yes						30	10	30		
308	17-159	Female	COL4A3	c.3499G>A p.(Gly1167Arg)	48	Yes	Yes						64	40		Yes	
308	17-160	Female	COL4A3	c.3499G>A p.(Gly1167Arg)	14	Yes	Yes						40	111		No**	
310	10-136	Male	COL4A4	c.3991G>T p.(Gly1331*)	35	Yes	Yes	35	0,30	89	LM: normal; IF: negative	TTBM and PFPE	64	71			
310		Female	COL4A4	c.3991G>T p.(Gly1331*)		Yes	Yes						55	10	55		
310		Female	COL4A4	c.3991G>T p.(Gly1331*)		Yes	Yes						55	10	55		
312*	17-173	Female	COL4A4	c.4334-23A>G p.(?)	46	Yes	No						46	94		No	No
313	17-245	Male	COL4A3	c.2074G>A p.(Gly692Ser)	19	Yes	Yes	20	0,20	92	LM: Expansion of the mesangial matrix; IF: Unspecific IgM and C3 deposits	TTBM	52	24		No**	
313	18-423	Male	COL4A3	c.2074G>A p.(Gly692Ser)	25	Yes	No						25	113			
322	17-623	Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)		Yes	Yes						59,0	41,0			
322	17-402	Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	47,0	Yes	Yes						47,0	10,0	47		
322	17-624	Female	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)		Yes	Yes						25,0	72,0			
322	17-625	Male	COL4A4	c.735+2T>C p.(?)		Yes	No						30,0	119,0			
329	17-455	Male	COL4A4	c.2242G>A p.(Gly748Ser)	28	Yes	Yes						54	95		No	
329	17-456	Male	COL4A4	c.2242G>A p.(Gly748Ser)	45	Yes	Yes						51	92		No	No**
329	17-454	Female	COL4A4	c.2242G>A p.(Gly748Ser)	47	Yes	Yes						55	10	55	No	Yes
334	17-498	Female	COL4A3	c.898G>A p.(Gly300Arg)	57	Yes	Yes	57			FSGS		67	10	67	No	

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes afecion
334	17-499	Female	COL4A3	c.898G>A p.(Gly300Arg)	45	Yes	Yes						64	10	64	No	No
334	17-500	Female	COL4A3	c.898G>A p.(Gly300Arg)	26	Yes	Yes						31	129		No	No**
336	17-515	Female	Digenic COL4A3/COL4A4	COL4A3: c.3302G>A p.(Gly1101Glu) COL4A4: c.4449_4450dup p.(Met1484Thr*69)		Yes	Yes						43				
340	17-627	Male	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	14	Yes	Yes				LM: Expansion of the mesangial matrix; IF:negative		43	110		No	
340	17-628	Female	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	16	Yes	Yes						13	145		No	
343	17-652	Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	33	Yes	Yes						42	111		No	
343		Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	9	Yes							9	98			
343		Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes							43				
343		Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes							15	127			
343		Female	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes							62				
349	04-019	Female	COL4A4	c.755G>T p.(Gly252Val)	53	Yes	Yes	52		35	FSGS		69	10	69	No**	
349	14-309	Male	COL4A4	c.755G>T p.(Gly252Val)	50	Yes	Yes						54	36			
349	17-547	Female	COL4A4	c.755G>T p.(Gly252Val)		Yes	Yes						51	10	51		
351	17-764	Male	COL4A3	c.1096G>A p.(Gly366Arg)		Yes							47	62		No**	
351		Male	COL4A3	c.1096G>A p.(Gly366Arg)		Yes	Yes						55	10	55		
351		Female	COL4A3	c.1096G>A p.(Gly366Arg)		Yes	Yes						50	10	50		
352	17-766	Male	COL4A3	c.1096G>A p.(Gly366Arg)	66	Yes	Yes						66				
353	17-771	Female	COL4A3	c.3829G>A p.(Gly1277Ser)	15	Yes	No						19	112		No	
353	17-770	Male	COL4A3	c.3829G>A p.(Gly1277Ser)	30	Yes	No						55	79			
365	17-928	Male	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	45	Yes	Yes						45	112		No	No

Tabla 7: Características clínicas y genéticas de pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante.

Family number	DNA number	Gender	Gene	Disease-causing variant/s	Age at diagnosis	Hematuria	Proteinuria	Age at renal biopsy	Prot/day at kidney biopsy	eGFR at kidney biopsy	Kidney biopsy	Electron microscopy	Present age	Present eGFR	Age at KRT	AS bilateral hearing loss	AS eyes affection
365	17-927	Female	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	48	Yes	Yes						48	89		No	No
365	17-929	Female	COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	38	Yes	Yes						38	91		No	No
370	17-841	Female	COL4A4	c.558+1G>A p.(?)	25	Yes	Yes						55	50			
370	18-030	Female	COL4A4	c.558+1G>A p.(?)	10	Yes	No						30	107			
370	18-029	Female	COL4A4	c.558+1G>A p.(?)	10	Yes	Yes						24	122			
370	18-028	Male	COL4A4	c.558+1G>A p.(?)	31	Yes	Yes				FSGS		40	10	40	No**	
380	18-333	Male	COL4A4	c.3559G>A p.(Gly1187Arg)	34	Yes	Yes	34			LM: normal; IF: negative	TTBM	42	90			
384	18-202	Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)		Yes	Yes						80	22		No**	
384	19-0106	Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	17	Yes	No						25	94			
384	18-519	Male	COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	52	Yes	Yes						52	50			
436	18-837	Male	COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)	7	Yes	No						7	98		No	No
436	18-836	Female	COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)	33	Yes	No						33	94			
999		Female	Digenic COL4A3/COL4A4	Deletion 2q36.3 in Cr 2 and Duplication 2q13	37	Yes	Yes						44	74		No**	No

* Relatives of autosomal recessive Alport patients; ** Hearing loss or ocular abnormalities not related to Alport Syndrome.

Sequence variant nomenclature is according to Human Genome Variation Society guidelines (www.hgvs.org)

Reference Sequence Genebank Accession numbers: NM_000091.4 (COL4A3); NM_000092.5 (COL4A4); NM_014625.2 (NPHS2).

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; IF: immunofluoresce; KRT: kidney replacement therapy; LM: light microscopy; PFPE: podocyte foot process effacement; TTBM: thin and thick basement membrane.

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3	c.40_63del p.(Leu14_Leu21del)	0,0001404	N/A	Tazón Vega, B. et al. (2003) ²⁵³	Pathogenic	Pathogenic	Yes	Pathogenic (PM1, PM2, PM4, PP1, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.279+2T>C p.(?)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)
COL4A3	c.343G>A p.(Gly115Arg)	0,0000281	DTDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Likely pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.345del p.(Pro116Leufs*37)	0,0000361	N/A	Morinière, V. et al. (2014) ⁴	Pathogenic	Pathogenic	Yes	Pathogenic (PVS1 PS3, PM2, PP1, PP3, PP4, PP5)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3	c.583G>A p.(Gly195Ser)	0	DDDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A3	c.725G>A p.(Gly242Glu)	0	DDDDDDTTDD	Not reported	Likely pathogenic, VUS	Likely pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.898G>A p.(Gly300Arg)	0,00002	DDDDDDTDDD	Mencarelli, M.A. et al. (2015) ¹⁷⁸	Likely pathogenic, VUS	Pathogenic, VUS	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.1096G>A p.(Gly366Arg)	0,000012	DDDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Likely pathogenic, VUS	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3	c.1345G>A	0	DDDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A3	c.1391G>T p.(Gly464Val)	0	DDDDDDTDDD	Not reported	Likely pathogenic	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A3	c.1918G>A p.(Gly640Arg)	0,0000163	DTDDDDTDDD	Heidet, L. et al. (2001) ¹⁶⁷	Pathogenic, likely pathogenic, VUS	Likely pathogenic	Yes	Pathogenic (PS1, PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.2074G>A p.(Gly692Ser)	0	DDDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3	c.2083G>A p.(Gly695Arg)	0,0001054	DDDDDDTDDD	Wang, Y. Y. et al. (2004) ²⁵⁴	Pathogenic, likely pathogenic, VUS	Pathogenic, VUS	Yes	Pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.2126G>A p.(Gly709Glu)	0	DDDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.2342_2350del p.(Thr781_Gly783del)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PM4, PP1, PP3, PP4)
COL4A3	c.2384G>T p.(Gly795Val)	0	DDDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3	c.2621del p.(Gly874Aspfs*9)	0	N/A	Not reported	Not reported	Likely pathogenic	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.2954G>T p.(Gly985Val)	0,0000201	DDDDDDTDDD	Badenas, C. et al. (2002) ²⁵⁵	Pathogenic	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.3044G>A p.(Gly1015Glu)	0	DDDDDDTDDD	Badenas, C. et al. (2002) ²⁵⁵	Pathogenic, likely pathogenic	Pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.3062G>T p.(Gly1021Val)	0	DDDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3	c.3133G>C p.(Gly1045Arg)	0	DDDDDDTDDT	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A3	c.3302G>A p.(Gly1101Glu)	0	DDDDDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A3	c.3472G>C p.(Gly1158Arg)	0,000004	DDDDDDTDDD	Storey, H. et al. (2013) ²³	Likely pathogenic	Likely pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.3499G>A p.(Gly1167Arg)	0,000008	DDDDDDTDDD	Liu, J. H. et al. (2017) ²⁵⁶	Pathogenic, likely pathogenic, VUS	Pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3	c.3643C>T p.(Arg1215*)	0,000009	N/A	Tazon Vega, B et al. (2003) ²⁵³	Pathogenic	Likely pathogenic	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP4, PP5, BP4)
COL4A3	c.3829G>A p.(Gly1277Ser)	0,0003769	DDDDDDDDDD	Heidet, L. et al. (2001) ¹⁶⁷	Pathogenic, likely pathogenic, VUS	VUS (2)	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.3837del p.(Gly1280Valfs*38)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP4)
COL4A3	c.4253G>A p.(Gly1418Glu)	0	DDDDDDDDDD	Not reported	Likely pathogenic	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3	c.4424T>C p.(Phe1475Ser)	0,000004	DTDTTDDDT	Tazón Vega, B et al. (2003) ²⁵³	Likely pathogenic	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A3	c.4441C>T p.(Arg1481*)	0,000004	N/A	Quinones, S. et al. (1992) ²⁵⁷	Pathogenic, likely pathogenic	Pathogenic	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP4, PP5)
COL4A3	c.4826G>A p.(Arg1609Gln)	0,000012	DDDDDDDDDD	Not reported	Not reported	VUS	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A3	c.(2125+1_2224-1)_(2980+1_3071-1)dup p.(?)	N/A	N/A	Not reported	Not reported		Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A3 / COL4A4	deletion 2q36.3 / duplication 2q13 p.(?)	N/A	N/A	Not reported	Not reported		Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)
COL4A4	c.1100dup p.(Pro369Thrfs*61)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)
COL4A4	c.114+1G>C p.(?)	0	N/A	Rosado, C. et al. (2014) ²⁵⁸	Pathogenic	Likely pathogenic	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.1143_1144del p.(Asp383Cysfs*46)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A4	c.1323_1340del p.(Pro444_Leu449del)	0,0000404	N/A	Zhu, F. et al. (2018) ²⁵⁹	Pathogenic	Likely pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP4, PP1, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.1396G>A p.(Gly466Arg)	0,00002	D.DDDDTDDD	Weber, S. et al. (2016) ²⁶⁰	Yes	Pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.1460G>T p.(Gly487Val)	0	D.DDDDDDDD	Morinière, V. et al. (2014) ⁴	VUS	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A4	c.1921C>T p.(Arg641*)	0,0000081	N/A	Not reported	Pathogenic	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A4	c.193G>A p.(Gly65Ser)	0,0000163	D.DDDDDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A4	c.1952G>T p.(Gly651Val)	0	D.DDDTDDT	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A4	c.2111G>A p.(Gly704Glu)	0	D.DDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PM5, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A4	c.2219dup p.(Val741Cysfs*47)	0	N/A	Weber, S. et al. (2016) ²⁶⁰	Pathogenic	Pathogenic	Yes	P (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4, PP5)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A4	c.2242G>A p.(Gly748Ser)	0,0000321	D.DDDTDDT	Papazachariou, L. et al. (2017) ²²⁹	Not reported	Likely pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.2320G>C p.(Gly774Arg)	0,0000721	D.DDDTDDD	Slajpah, M. et al. (2007) ²⁶¹	Pathogenic	Likely pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.2429G>A p.(Gly810Asp)	0,000004	D.DDDTDDD	Not reported	VUS	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A4	c.2628_2654dup p.(Arg877_Gly885dup)	0,000004	N/A	Not reported	Likely pathogenic	VUS	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PM4, PP1, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A4	c.2733_2741del p.(Phe916_Gly918del)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PM4, PP1, PP3, PP4)
COL4A4	c.2908C>T p.(Gln970*)	0,000004	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP4, BP4)
COL4A4	c.3205G>C p.(Gly1069Arg)	0	D.DDDDDDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PS1, PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A4	c.3559G>A	0	D.DDDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A4	c.3688G>T	0	D.DDDDTDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)
COL4A4	c.3991G>T p.(Gly1331*)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	P (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)
COL4A4	c.4334-23A>G p.(?)	0	N/A	Boye, E. et al. (1998) ¹⁶⁸	Likely pathogenic, VUS	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM2, PP1, PP4, PP5, BP4)
COL4A4	c.4351G>A p.(Gly1451Arg)	0	D.DDDDDDDD	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A4	c.4394G>A p.(Gly1465Asp)	0,0000725	D.DDDDDDDD	Fallerini C. et al. (2014) ¹⁶⁶ Kovács, G. et al. (2016) ²⁶²	Likely pathogenic, VUS	Likely pathogenic, VUS	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.4449_4450dup p.(Met1484Thrfs*69)	0,000008	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)
COL4A4	c.4508del p.(His1503Profs*49)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)
COL4A4	c.4847T>G p.(Leu1616Arg)	0,000004	D.DDDDDDDD	Imafuku, A. et al. (2018) ²⁶³	Pathogenic	Not reported	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A4	c.4922G>A p.(Cys1641Tyr)	0	DDDDDDDD	Not reported	Not reported	Not reported	No	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP2, PP3, PP4)
COL4A4	c.5045G>A p.(Arg1682Gln)	0,0001242	D.DDDDDDD	Weber, S. et al. (2016) ²⁶⁰	Pathogenic	VUS	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.558+1G>A p.(?)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)
COL4A4	c.735+2T>C p.(?)	0	N/A	Not reported	Not reported	Not reported	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4)

Tabla 8: Clasificación de las variantes genéticas de acuerdo a las guías del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.³⁹

Gene	Sequence variant	gnomAD exomes allele frequency	Missense pathogenic predictors (dbNSFP): SIFT, LRT, PROVEAN, MetaSVM, MetaLR, MCAP, PrimateAI, DEOGEN2, fathmm_MKL_coding & fathmm_XF_coding	Literature	LOVD Clinical Classification	ClinVar Clinical Significance	Familial segregation	Classification (ACMG criteria)
COL4A4	c.755G>A p.(Gly252Asp)	0	D.DDDDTDDD	Not reported	Not reported	Likely pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PM5, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.755G>T p.(Gly252Val)	0,0000121	D.DDDDTDDD	Not reported	Not reported	Likely pathogenic	Yes	Likely pathogenic (PM1, PM2, PM5, PP1, PP2, PP3, PP4, PP5)
COL4A4	c.914_930+29del p.(?)	0	N/A	Boye, E. et al. (1998) ¹⁶⁸	Not reported	Pathogenic/Likely pathogenic	Yes	Pathogenic (PVS1, PM2, PP1, PP3, PP4, PP5)

5.4 ESTUDIO 4

Descripción clínica y genética de un caso atípico de hematuria familiar

ABSTRACT

Las enfermedades relacionadas con variantes patogénicas en el gen *MYH9* son un grupo de patologías genéticas raras. Su herencia corresponde a un patrón autosómico dominante en donde el gen *MYH9*, codifica la cadena pesada de la miosina IIA no muscular que se expresa en diferentes tejidos pero especialmente en los podocitos y en las células mesangiales. Este trastorno se caracteriza por la presencia de macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal, hipoacusia y cataratas en la edad juvenil o adulta.

Describimos el caso de una mujer de 27 años, de raza caucásica, diagnosticada inicialmente de púrpura trombocitopénica idiopática. Tras una detallada historia familiar y el desarrollo de insuficiencia renal e hipoacusia, se le realizó un estudio genético que nos permitió el diagnóstico de la nefropatía *MYH9*. Durante muchos años, este tipo de patologías formaban parte del diagnóstico diferencial del Síndrome de Alport.

Este caso clínico destaca por el retraso del diagnóstico y la utilidad del estudio genético en pacientes con enfermedades muy poco frecuentes.

Presentamos el caso de una mujer de 27 años que había sido diagnosticada de trombocitopenia durante la infancia en el contexto de diátesis hemorrágica. Al diagnóstico presentaba plaquetas entre 3.000 y 10.000/l con hemorragias frecuentes. Inicialmente se orientó como una púrpura trombocitopénica idiopática. Se inició tratamiento con glucocorticoides y gammaglobulina endovenosa sin mejoría en el recuento plaquetar.

A los 5 años del diagnóstico se le realizó esplenectomía para mejorar la trombocitopenia sin éxito terapéutico. Ante la trombocitopenia persistente, se realizó un estudio de sangre periférica observando macrodismorfia plaquetar (plaquetas gigantes con trastornos en la granulación), serie roja con hematíes dismórficos con presencia de cuerpos de Howell-Jolly, probablemente atribuibles a la asplenia, y ausencia de alteraciones en la serie blanca.

Como presentaba hemorragias frecuentes y anemia, precisó tratamiento continuo con hierro oral y transfusiones plaquetarias en cada acto quirúrgico.

A los 4 años fue diagnosticada de HNB. La pérdida auditiva progresó lentamente, utilizando audífonos bilaterales, hasta que a los 26 años fue derivada a un centro especializado y se colocó un implante coclear en el oído izquierdo. Los resultados logaudiométricos postimplante coclear resultaron excelentes (Figuras 42, 43 y 44). En el estudio preoperatorio se realizó una valoración del riesgo de sangrado mediante tromboelastograma que resultó ser normal a pesar de la trombocitopenia. La extensión de sangre evidenció plaquetas de gran tamaño y anomalías en la granulación. No se observaron inclusiones citoplasmáticas en los neutrófilos (Figura 45). El estudio oftalmológico fue normal.

Al mismo tiempo, se objetivó un descenso de proteínas totales a 55 g/l (VN 64-83), albúmina sérica a 27 g/l (VN 34-48), proteinuria 2,7g/24horas, creatinina 0,9 mg/dl y FGe 86 ml/min/1,73m².

Se remitió al Servicio de Nefrología por el cuadro de síndrome nefrótico con leves edemas en extremidades inferiores e hipercolesterolemia asociada. Debido al riesgo de sangrado por la trombocitopenia grave no se realizó biopsia renal y se inició tratamiento con lisinopril 5 mg/día.

Se revisó la historia familiar, destacando que la madre también presentaba trombocitopenia idiopática, aunque menos acentuada que en la paciente, con recuentos plaquetarios entre 40-50.000/l (VN: 140.000-350.000). También

presentaba hipoacusia progresiva bilateral desde la infancia con utilización de audífonos bilaterales sin signos de nefropatía.

Se confirmó la presencia de hipoacusia familiar, destacando afectación del bisabuelo, abuelo, tías abuelas y tía directa de rama materna. Ante la sospecha de enfermedad familiar, se realizó estudio genético mediante panel de 140 genes asociados a enfermedades renales. Se identificó la variante c.287C>T (p.Ser96Leu) en el exón 2 del gen *MYH9*. Se trata de una variante «*missense*» que da lugar al cambio del aminoácido serina a leucina en el lugar 96 de la proteína miosina 9. El estudio genético secundario de la madre de 54 años reveló la misma variante genética (Figura 46).

A pesar de realizar correctamente el tratamiento con ramipril como fármaco antiproteinúrico, la paciente presentó deterioro progresivo de la función renal, con aumento de proteinuria a 3,6 g/24 h y descenso del FGe a 48 ml/min/1,73m² en el año siguiente al diagnóstico. En el momento actual la paciente se encuentra en seguimiento multidisciplinar con el objetivo de detectar la aparición de posibles complicaciones relacionadas con su enfermedad.

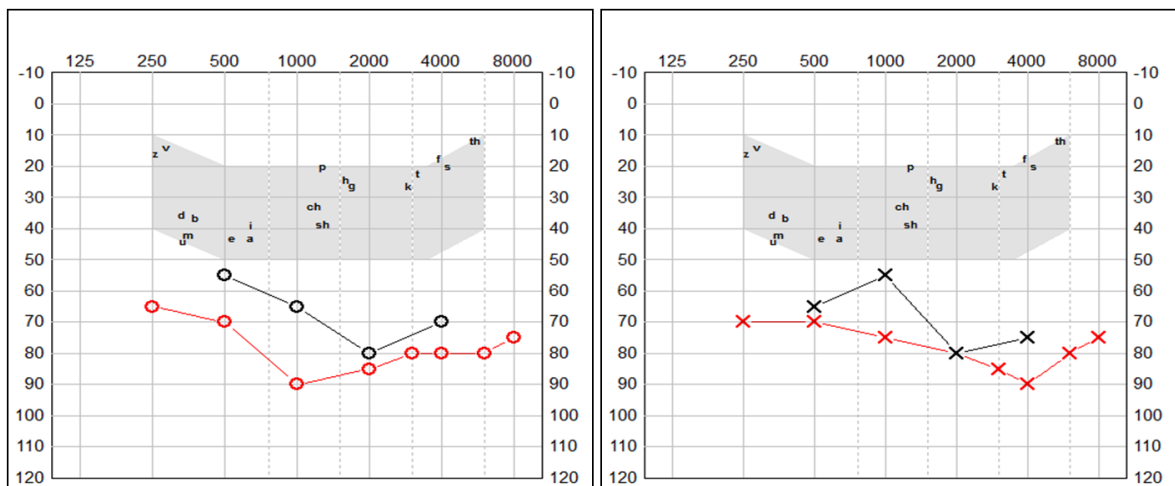


Figura 42: Pérdida auditiva bilateral progresiva.



Figura 43: Procesador externo e implante coclear.

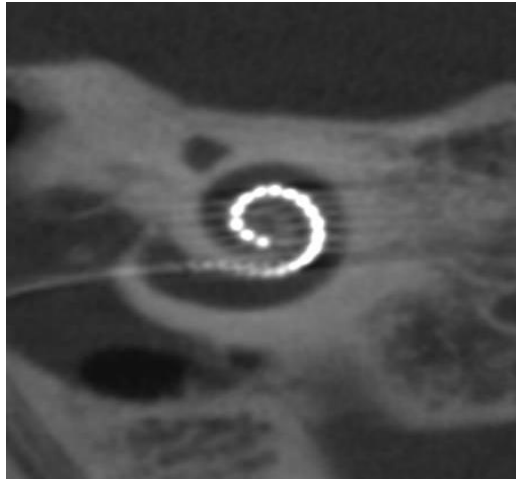


Figura 44: Guías con electrodos dentro de la cóclea.

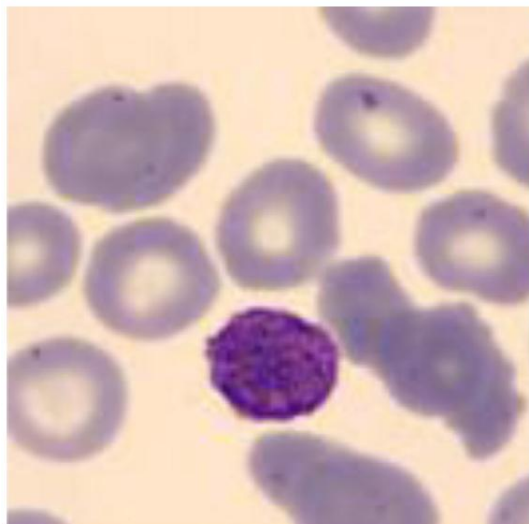


Figura 45: Extensión de sangre periférica con macrodismorfía plaquetar.

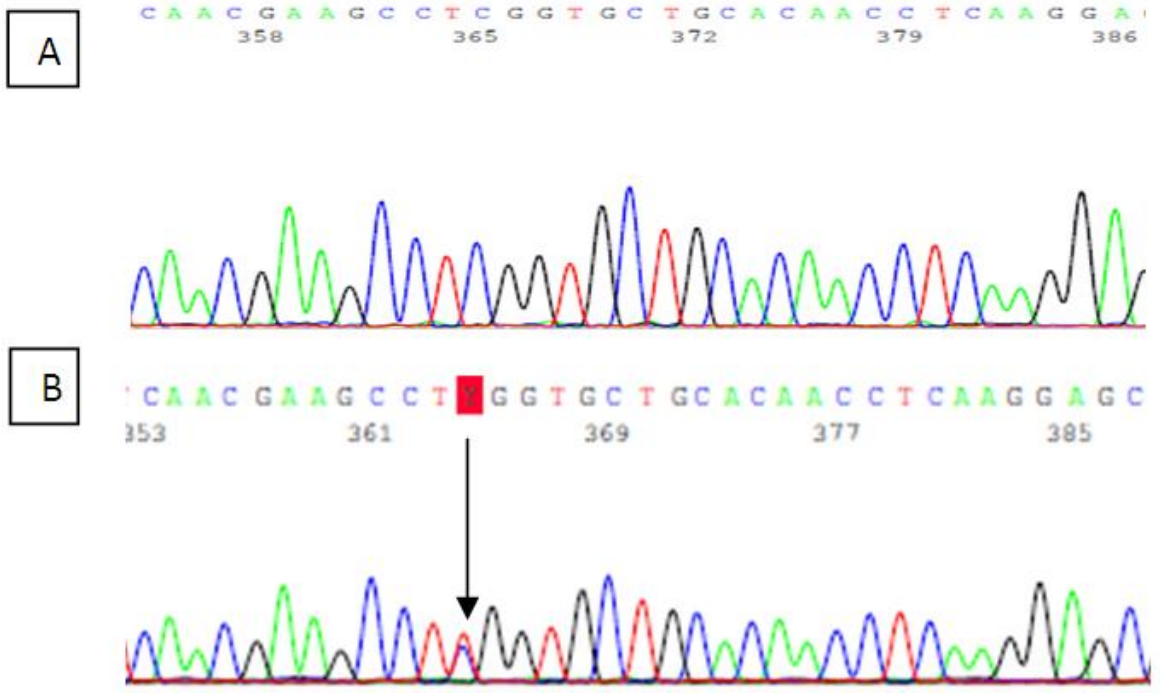


Figura 46: Resultado del estudio genético con la variante c.287C>T (p.Ser96Leu) identificada en el exón 2 de la paciente B) comprado con un caso control A).

VI. DISCUSIÓN

Las enfermedades renales con herencia autosómica dominante se manifiestan preferentemente en la edad adulta. Presentan un espectro fenotípico muy amplio, con una penetrancia variable y se manifiestan con una gran variabilidad clínica intra e interfamiliar.

Recientemente, *Groopman et al.* han observado en una gran cohorte de pacientes con ERC que las enfermedades renales con herencia autosómica dominante son la causa más prevalente de enfermedad monogénica renal.³⁵

Dentro de estas enfermedades, la más prevalente es la PQRAD que se encuentra en una fase de estudio y tratamiento más avanzada. Esta enfermedad ha sido estudiada muy a fondo en todas sus vertientes, desde que en 1994 se identificase el primer gen causante, *PKD1* de manera que incluso existe un fármaco aprobado para enlentecer el deterioro de la función renal: el tolvaptán.^{51,52,58} Debido a que los múltiples aspectos clínicos y moleculares de la PQRAD han sido ampliamente estudiados, esta tesis analiza un aspecto novedoso y de gran impacto clínico como es la selección de pacientes con PQRAD etiquetados de rápidos progresadores y, por lo tanto, candidatos a recibir tratamiento con tolvaptán.

La segunda enfermedad autosómica dominante renal más frecuente en la cohorte de *Groopman et al.* es el SAAD.³⁵ Se trata posiblemente de una enfermedad muy infradiagnosticada debido al amplio fenotipo clínico que presenta. Esta enfermedad se encuentra en una fase mucho más precoz de su estudio en el tiempo, por lo que esta tesis nos permite aportar información muy relevante a nivel clínico y genético, siendo la mayor cohorte de SAAD descrita hasta el momento (pendiente de publicación).

La PQRAD es una enfermedad con penetrancia completa y con una variabilidad intrafamiliar moderada. En cambio, el SAAD es una enfermedad con penetrancia incompleta y con presentación clínica mucho más variable tanto inter como intrafamiliar, de manera que en una misma familia pueden coexistir miembros sin ningún síntoma con otros que incluso precisen TRS. Este hecho explica porqué la investigación en PQRAD está mucho más avanzada que en el SAAD y pone en valor el haber conseguido reunir una cohorte tan amplia de SAAD en esta tesis.

Por otra parte, muchas de las ERH son ultra raras y al existir pocos casos, es más complicado realizar estudios de caracterización genética y fenotípica. La descripción de casos clínicos nos permite hacernos una idea de lo complejo que

es poder llegar al diagnóstico correcto. En esta tesis se estudian fenocopias tanto de PQRAD como de SAAD. Mientras que la PQRAD no es una enfermedad rara, el SAAD si lo es (o así se considera en este momento), y la nefropatía *MYH9* o el síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1* son enfermedades ultra raras, muy desconocidas para la gran mayoría de nefrólogos.

La afectación sistémica tanto de la PQRAD como del SAAD favorece la colaboración entre diferentes especialistas de equipos multidisciplinares hospitalarios para el óptimo diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, que muchas veces llegan a la consulta después de haber visitado varios especialistas sin un diagnóstico correcto. En otras ocasiones acuden a la consulta del especialista con información muy errónea suministrada por nefrólogos que no se dedican a estas enfermedades.

Esta tesis contribuye al conocimiento, en función de las necesidades actuales, de las dos ERH de mayor impacto en la edad adulta.

Centraremos la discusión de esta tesis de acuerdo a los resultados obtenidos en cada uno de los trabajos de enfermedad renal autosómica dominante realizados en esta tesis.

Poliquistosis renal autosómica dominante

La presencia o no de enfermedad rápidamente progresiva en PQRAD ha tomado especial importancia en los últimos años, ya sea para reclutar pacientes para ensayos clínicos como para definir aquellos candidatos a recibir tratamiento con el único fármaco aprobado hasta la fecha, el tolvaptán.⁵¹

El tolvaptán, en ficha técnica, especifica que sólo se debe administrar a pacientes con PQRAD y RP, pero no se define que se entiende por RP. Aquellos pacientes que no están correctamente identificados como rápidos progresadores, pueden estar recibiendo incorrectamente el tratamiento con tolvaptán, por lo que se exponen a un fármaco de forma prolongada con poco o nulo beneficio y a sus efectos adversos. Por otra parte, la participación en ensayos clínicos destinados a pacientes con enfermedad rápidamente progresiva puede subestimar los beneficios del tratamiento.

Dada la ausencia de definición de RP en la PQRAD, y con el fin de unificar criterios entre los distintos países, el grupo de trabajo europeo de ERH (WGIKD-ERBP de la ERA-EDTA) publicó en 2016 un algoritmo que facilitaba la identificación de los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva para beneficiarse del tratamiento.⁸⁰

Hasta donde sabemos, esta cohorte de pacientes con PQRAD es el primer estudio hasta la fecha que evalúa la implementación y utilidad del algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA para definir aquellos candidatos a recibir el tratamiento con tolvaptán en la práctica clínica habitual.^{80,264} Aproximadamente un 25% (73/305) de los pacientes con PQRAD que asistieron a la consulta de ERH de la Fundació Puigvert cumplieron los criterios iniciales (FGe/edad) para ser evaluados mediante este algoritmo. Las recomendaciones del grupo de trabajo excluyen del tratamiento a los menores de 18 años y los mayores de 50, con lo que estos pacientes fueron excluidos directamente. Por otra parte, excluye a aquellos pacientes entre 30 y 40 años con un FGe > 90 ml/min/1.73m² o entre 40 y 50 años con FGe > 60 ml/min/1.73m².

El descartar todos estos pacientes de entrada, sin realizar exploraciones complementarias, reduce la carga aparente de evaluar la enfermedad rápidamente progresiva en PQRAD en la práctica clínica habitual.

La evaluación de RP suele comenzar con el parámetro más fiable/objetivo que es el declive del FGe retrospectivo.⁸⁰ Se trata de la pérdida de FGe de 5 ml/min/1.73m² en un año o 2.5 ml/min/1.73m² al año durante 5 o más años. Todos los pacientes entre 41-50 años de nuestra cohorte, cumplieron este criterio y no se les realizaron evaluaciones posteriores con otros predictores, en cambio, los pacientes más jóvenes raramente cumplieron el criterio de RP por declive el FGe. Esto se debe en gran medida a que la disminución significativa del FGe se observa en ERC-G2 y G3, que tiende a ocurrir en pacientes mayores de 30 años. Las mediciones del cambio de FGe tienen un valor limitado para predecir la progresión de la PQRAD en estadios precoces de la enfermedad porque la función renal permanece relativamente estable durante períodos prolongados.⁸³ En cambio, el VRT generalmente aumenta desde las primeras etapas de la enfermedad, por lo que el aumento retrospectivo del VRT es una variable fiable para evaluar la RP en PQRAD.⁸⁰ Sin embargo, a pesar de la mayor precisión de

la RM para medir el VRT, en la práctica clínica, la ecografía renal se utiliza con mayor frecuencia debido a su bajo coste y mayor disponibilidad. Aun siendo, en teoría, una buena herramienta para evaluar la RP, ni en nuestra cohorte ni en la gran mayoría de centros médicos se realizan RM anuales para poder obtener este dato. Se considera que un paciente es rápido progresador si su VRT aumenta más de un 5 % anual.^{83,146}

Una vez evaluados los datos retrospectivos de FGe o VRT, sólo nos quedan las herramientas de predicción. Teóricamente son más imprecisas, pero a la práctica, ante la imposibilidad del uso del FGe retrospectivo en jóvenes y la no disposición del VRT retrospectivo, se hacen esenciales.

En este estudio, se han utilizado las 3 herramientas de predicción del algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA. Cuando algún paciente no cumplía los criterios de una de las herramientas, se valoraba la RP con la siguiente herramienta de predicción.

Bhutani et al. sugieren que una longitud renal > 16.5 cm, medido por ecografía, es una herramienta útil para definir enfermedad rápidamente progresiva en aquellos pacientes ≤ 45 años.¹³⁴ En ausencia de suficientes datos históricos del FGe para definir el declive, se ha priorizado la longitud renal por ecografía como la primera herramienta de predicción. Como era de esperar, la proporción de pacientes que cumplieron con el criterio de longitud renal para rápido progresador eran aquellos de mayor edad. Esta herramienta no puede utilizarse en menores de 45 años si su diámetro renal es menor de 16.5 cm, pues no se puede descartar que lo lleguen a tener > 16.5 cm antes de los 45 años. Por lo tanto, sólo es útil en mayores de 45 años que tengan un diámetro menor de 16.5, quedando así excluidos de RP, o en menores de 45 con diámetro > 16.5 cm, quedando clasificados como rápidos progresadores.

Como tercer paso del algoritmo, se utilizó la calculadora para PQRAD de la Clínica Mayo, que predice la disminución del FGe basada en la edad y el VRT ajustado por altura medido por RM.⁷⁹ Esto ha sido de gran utilidad, sobre todo en aquellos pacientes jóvenes que no cumplían con otros predictores para RP.

Sin embargo, debido al número relativamente bajo de pacientes en cada Clase Mayo no permite realizar una comparación precisa de la disminución de FGe en las distintas Clases Mayo. En una observación adicional, hemos analizado las

imágenes radiológicas en el subgrupo de los pacientes mayores de 30 años, cuyo FGe estaba demasiado preservado para ser evaluados como candidatos a recibir tratamiento de acuerdo al algoritmo europeo. Curiosamente, un número significativo de pacientes considerados no rápidos progresadores basado en el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA fueron considerados rápidos progresadores, basado en la Clase Mayo, independiente del FGe. Esto nos debe hacer sospechar que el cribaje previo en función de edad y FGe no es adecuado y que el uso de la calculadora de la Clínica Mayo para PQRAD para ciertos subgrupos de pacientes jóvenes debe implementarse independientemente del FGe. Además, en la práctica clínica habitual debido al gran volumen de pacientes que suelen acudir a la consulta, la identificación de los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva debería ser rápida y fácil, por lo que el método más rápido y fácil podría ser la clasificación de la Clínica Mayo. El beneficio de las mediciones por RM supera a su coste, al poder seleccionar pacientes para recibir tratamiento con tolvaptán. Probablemente todos los pacientes con PQRAD merecen ser estudiados con una RM durante su seguimiento, ya que se puede realizar en muchos centros de atención médica.

Aunque el estudio genético nos proporciona potencialmente información pronóstica a nivel de cohortes, esto no es tan cierto a nivel individual. Además su disponibilidad es limitada en algunas áreas geográficas lo cual impide el uso en la práctica clínica. En consecuencia, optamos por el sistema de puntuación del score PROPKD, que utiliza los datos genéticos, como herramienta de predicción final para aquellos pacientes que no cumplieron ninguno de los predictores previos.¹²³ Para utilizar este score, ha sido necesario valorar la presencia de parámetros clínicos antes de los 35 años, como la HTA o la presencia de síntomas urológicos. Pocos pacientes presentaron síntomas antes de los 35 años y ningún paciente alcanzó una puntuación PROPKD > 6. Este hallazgo era de esperar, ya que estos pacientes no habían cumplido los criterios anteriores de RP y los síntomas clínicos pueden haber sido el resultado de factores clínicos diferentes a la PQRAD, tales como la HTA esencial o la nefrolitiasis. Es importante evaluar en profundidad la causa de los primeros síntomas de PQRAD para determinar si están relacionados con la enfermedad.

Como era de esperar, respaldando la eficacia del algoritmo, el declive del FGe fue significativamente diferente entre pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y no rápidamente progresiva (Figura 22). En vista de la disminución del FGe relacionado con la edad (Figura 21), el umbral de edad en el que el FGe comienza a disminuir en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva es de aproximadamente 33 años, que también es la edad media de los pacientes con RP de la enfermedad en esta cohorte basada en el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA. Por lo tanto, podría ser más apropiado extender los criterios de elegibilidad para enfermedad rápidamente progresiva, mediante la evaluación a edades entre 18 a 33 años con $\text{FGe} > 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$, sin limitar a $\text{FG} < 90 \text{ ml/min}$ entre 30 y 33 años.

La historia familiar con miembros que inician TRS antes de los 58 años, no es por sí solo un criterio de RP pero sí indica un elevado riesgo de la misma y obliga a un seguimiento estrecho del paciente con el fin de identificar si es rápido progresador a lo largo de su vida. La mayoría de los pacientes con PQRAD y enfermedad rápidamente progresiva tienen algún familiar con inicio de TRS antes de los 58 años. Además hemos identificado que, entre los pacientes jóvenes que no cumplieron criterios de enfermedad rápidamente progresiva, algunos casos presentaban familiares con inicio de TRS antes de los 58 años. Esto sugiere que las herramientas de predicción disponibles no son lo suficientemente sensibles para valorar la RP en pacientes muy jóvenes; sin embargo, la evaluación periódica con el algoritmo u otras herramientas podrían ayudar a identificar la futura enfermedad rápidamente progresiva en estos pacientes jóvenes. Si los resultados a largo plazo demuestran la eficacia del inicio precoz del tratamiento con tolvaptán, en un futuro los adultos jóvenes con PQRAD deberían ser estudiados de manera diferente.

La proporción de pacientes seleccionados para recibir tratamiento con tolvaptán basado en el algoritmo del WGIKD/ERBP de la ERA-EDTA representa el 15.7% del número total de pacientes con PQRAD de la cohorte. Como el ensayo REPRISE demostró la eficacia de tolvaptán en grados avanzados de ERC y a mayor edad, si incluimos pacientes entre 18-55 años con $\text{FGe} \geq 25 \text{ y } \leq 44 \text{ ml/min/1.73m}^2$,⁵² la proporción de candidatos para recibir tratamiento con tolvaptán se eleva al 27%.²⁶⁴ Además, si los pacientes no candidatos a que se les

aplique el algoritmo debido a un FGe demasiado preservado, fueran analizados por las pruebas de imágenes como herramientas de predicción, muchos de ellos podrían clasificarse como rápidos progresadores y por lo tanto ser elegidos para recibir un tratamiento que enlentece el deterioro de la función renal. Esto ejemplifica cómo, según los criterios de selección, el porcentaje de los progresadores rápidos varía significativamente y por lo tanto el número de pacientes a tratar, por lo que tiene serias implicaciones para la planificación de la salud.

Poliquistosis renal autosómica dominante y complejo esclerosis tuberosa: síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*

Las enfermedades monogénicas suelen ser poco frecuentes, y aún es más infrecuente que un individuo presente variantes patogénicas en 2 genes diferentes presentando ambas enfermedades. En un síndrome de genes contiguos esto se produce generalmente a través de un único evento mutacional por una delección que afecta a dos genes adyacentes en un mismo cromosoma, como los genes *PKD1* causante de PQRAD y *TSC2* causante de CET, contiguos en el cromosoma 16.¹⁰⁹ Los pacientes con síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1* suelen tener una enfermedad renal rápidamente progresiva debido a la PQRAD y el CET no debería influir en el deterioro de la función renal. Debido al CET, suelen presentar AML renales y alteraciones neurológicas en diferente grado de afectación. El CET se caracteriza por presentar AML renales con presencia de microaneurismas que suponen un alto riesgo de rotura, y cuando se asocian a PQRAD, su identificación podría ser dificultosa aumentando el riesgo de complicaciones.¹¹⁰

Presentamos un caso con síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1*, con sangrado de AML renales tras 17 años de trasplante renal, que ilustra la dificultad diagnóstica y de manejo de esta enfermedad.

Sin embargo, a pesar de estar trasplantado, no debemos olvidar que tanto la PQRAD como el CET son enfermedades sistémicas que requieren un seguimiento constante debido a las posibles complicaciones a nivel global.

Respecto a los tratamientos, el tolvaptán es un fármaco que enlentece el deterioro de la función renal en pacientes con PQRAD y hasta la fecha no se ha descrito su efecto en pacientes con CET, por lo que no contraindica su uso en pacientes con síndrome de genes contiguos.⁵¹

La rapamicina y el everolimus son fármacos inmunosupresores que tienen la capacidad de bloquear la actividad de m-TOR produciendo un efecto antiproliferativo directo, inhibiendo la actividad de células T y disminuyendo el riesgo de angiogénesis por disminución de los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular. De esta manera, se reduce el tamaño de los AML, fibromas, astrocitomas y probablemente, la frecuencia de crisis epilépticas en el CET.^{265,266} Por estos motivos, serían los fármacos de elección en pacientes trasplantados con CET. En cambio, los inhibidores de mTOR no han demostrado ser efectivos para el tratamiento de la PQRAD.¹⁴¹⁻¹⁴⁴

Con estos datos, creemos que nuestro paciente podría haberse beneficiado en el momento del trasplante renal del tratamiento con inhibidores de mTOR para evitar el rechazo del injerto renal y disminuir el riesgo de hemorragia por ruptura de los microaneurismas de los AML renales. En este caso no se administró porque no se conocía la relación de los inhibidores de mTOR con el CET al momento del trasplante renal. Cuando se conoció dicho efecto, el paciente presentaba FGe < 30 ml/min/173m² y proteinuria debido a disfunción crónica del injerto renal, por lo que no se estimó adecuado administrarlo porque su introducción con filtrados glomerulares tan bajos, especialmente cuando existe proteinuria superior a medio gramo se asocia a deterioro funcional del injerto renal. Por otra parte, no se contempló la posibilidad de que, tras 17 años de trasplante renal, los riñones propios tuviesen la suficiente perfusión renal como para ocasionar un sangrado. Este caso confirma que, a pesar de tratarse de pacientes trasplantados o en diálisis, el riesgo de sangrado asociado a los AML se mantiene, por lo que la utilización de inhibidores de mTOR en un paciente trasplantado renal con AML por CET podría mantener la funcionalidad del injerto renal evitando el rechazo y disminuyendo el tamaño de los AML con menor riesgo de complicaciones. Como se trataba de un paciente con una calidad de vida delicada, se intentó ser lo menos agresivos posible para limitarnos al tratamiento del sangrado agudo. En este caso, se realizó una embolización renal, por ser un procedimiento menos

invasivo y con menos riesgo de complicaciones que la nefrectomía. El presente caso de CET confirma que la embolización es una técnica perfectamente aceptable y segura en AML renales sangrantes o con riesgo de sangrado en pacientes que no puedan recibir inhibidores de mTOR.²⁶⁷ En conclusión, a pesar que los pacientes con CET reciban terapia renal sustitutiva, se debe seguir realizando controles periódicos de sus riñones propios para evitar complicaciones. En caso de observarse AML de tamaño superior a 3 cm sería apropiado utilizar inhibidores de m-TOR en pacientes trasplantados o embolización renal/nefrectomía tanto en pacientes en diálisis como trasplantados.

Síndrome de Alport autosómico dominante

La cohorte española de 252 pacientes con SAAD, con variantes patogénicas en los genes *COL4A3* y *COL4A4* en heterocigosis, de la presente tesis es la más grande estudiada tanto a nivel clínico como genético hasta la fecha.

En los últimos años el uso de la secuenciación masiva en el diagnóstico genético de las ERH ha llevado a un importante aumento en el número de variantes patogénicas identificadas en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*. Este importante incremento de diagnóstico genético de pacientes con SA ha permitido una mejor comprensión del espectro fenotípico del SA^{5,163} y ha aumentado la prevalencia estimada de SAAD de ser "muy raro" para representar al menos el 20% de los casos de SA.^{4,34,166} La comunidad científica puede optar por seguir definiendo el SA como un síndrome en toda regla o redefinirlo en función de los hallazgos genéticos.^{177,231,268} Esto último implica que un paciente puede ser diagnosticado de SA cuando solo tiene microhematuria o incluso cuando está asintomático, debido a que variantes patogénicas en heterocigosis en estos genes presentan penetrancia incompleta. Si se acepta esta opción, los nefrólogos, los asesores genéticos y los pacientes deberán ser conscientes sobre el amplio espectro de la enfermedad. Además, el número de personas portadoras de uno de estos alelos mutados puede ser alto y la secuenciación masiva los detecta habitualmente.³⁵ Un diagnóstico genético preciso de SA evita cambios en el diagnóstico clínico basado en las características clínicas que ocurren durante la

vida o la asignación de diversos diagnósticos a diferentes miembros de una misma familia. En esta parte de la discusión utilizaremos el término SAAD para definir la enfermedad que presentan los pacientes con variantes en heterocigosis en los genes *COL4A3* o *COL4A4*, aunque aceptamos que todavía no existe un consenso internacional.

Además, en base a la inclusión de pacientes con muy diversa gravedad de la enfermedad, puede haber menos sesgo de selección que en otras series en las que los pacientes fueron reclutados de cohortes de hematuria familiar, GESF o ERC en general.^{4,36,164} Se han publicado estudios en los que algunos pacientes evolucionan a TRS mientras que otros permanecen con hematuria aislada a lo largo de su vida, mostrando así una enorme variabilidad inter e intrafamiliar. La edad mediana de supervivencia renal en la presente cohorte fue de 67 años (IC del 95%, 58-76), que es significativamente más tardía que en las formas recesiva y ligada al cromosoma X del SA. El nombre de SA sugiere gravedad y edad temprana de inicio de TRS, pero como se evidencia en esta cohorte, la forma autosómica dominante es mucho más leve. Esto está en consonancia con la mayoría de las enfermedades renales autosómicas dominantes en comparación con las formas ligadas al cromosoma X o autosómicas recesivas.

Se ha propuesto la herencia digénica/compleja como una explicación fundamental para los fenotipos graves de SAAD, pero ninguno de los pacientes que alcanzaron ERC-G5 con TRS antes de los 41 años en la presente cohorte presentó una herencia digénica/compleja. La gran variabilidad inter/intrafamiliar sugiere un papel esencial para los modificadores genéticos, los factores epigenéticos o ambientales.^{162,269}

La frecuente edad tardía de aparición de la enfermedad, junto con el hallazgo de variantes patogénicas en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4* en un alto porcentaje de pacientes con ERC,^{35,36} pueden sugerir que las anomalías en la triple hélice de colágeno IV causadas por estas variantes genéticas pueden ser suficiente en algunos pacientes para causar daño renal grave, pero no se puede descartar que sea una predisposición genética de riesgo para otras afecciones renales como la HTA de la nefropatía diabética. Además, en la cohorte de pacientes con SAAD, se ha demostrado que la edad al diagnóstico de HTA está relacionada con un peor pronóstico renal sin que sea posible dilucidar si esto es

causa o consecuencia. La edad de inicio de la hipertensión arterial no estaba disponible para la mayoría de los pacientes y la hipertensión no pudo analizarse como una covariable en el tiempo. Por lo tanto, aunque los resultados parecen indicar claramente el papel de la hipertensión arterial en el deterioro de la función renal y el inicio de TRS, deben interpretarse con precaución y se necesitan más análisis que utilicen la fecha del diagnóstico de hipertensión para confirmar y estimar mejor el efecto de la hipertensión.

La hematuria es la característica más prevalente en la presente cohorte, pero en un 6,9% de los pacientes estuvo repetidamente ausente, siendo la mayoría de ellos familiares de pacientes con SAAR, coincidiendo con lo publicado hasta la fecha.^{18,167,168} Esto implica una penetrancia incompleta, hecho no infrecuente en las enfermedades genéticas autosómicas dominantes.^{5,22} La penetrancia incompleta no ocurre en la PQRAD, en cambio, es frecuente en el SAAD. Por otra parte, existe evidencia de que la misma variante patogénica identificada en diferentes familias puede causar fenotipos muy diferentes siendo cierto tanto para PQRAD como para SAAD (<https://pkdb.mayo.edu/> y <https://databases.lovd.nl>). Los hallazgos clínicos en el SAAD, más allá de la hematuria, son muy variables y dependen de la edad, siendo la proteinuria la manifestación más frecuente después de la hematuria. Aunque muchos pacientes solo presentan hematuria a lo largo de la vida, se ha observado que, en porcentajes variables, dependiendo de los criterios de selección de cada serie, terminan desarrollando proteinuria. La patogénesis de la proteinuria no se conoce bien, pero probablemente se encuentran implicados varios mecanismos como la alteración de la permeabilidad y la selectividad de la MBG y las interacciones anormales de la matriz celular con los podocitos. En esta cohorte, el 65.15% de los pacientes desarrollaron proteinuria y el 38.9% de éstos iniciaron TRS. Ningún paciente sin proteinuria desarrolló ERC, excepto un paciente monorréno de 70 años, en el cual la ERC se atribuyó a la existencia de un solo riñón. Por lo tanto, el presente trabajo confirma la historia natural de SAAD: microhematuria, proteinuria y ERC. La proteinuria de rango nefrótico es poco habitual en el SAAD, siendo aún más infrecuente el desarrollo de síndrome nefrótico completo. Sólo 3 pacientes desarrollaron proteinuria de rango nefrótico: en uno de ellos (DNA 17-142) las pruebas inmunológicas fueron negativas y la biopsia renal presentó depósitos

inespecíficos de IgM con proliferación de la matriz mesangial. Otro paciente (DNA 14-216), estaba en TRS y la biopsia renal no era factible de realizar, mientras que el otro paciente (DNA 16-133) era monorreno y no se realizó la biopsia renal por el riesgo de complicaciones. Debido a su rareza y a que pueden coexistir otras enfermedades glomerulares, recomendamos realizar una biopsia renal si el paciente desarrolla proteinuria de rango nefrótico de forma aguda, incluso si presenta variantes patogénicas en los genes del colágeno IV. En este estudio, se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa al comparar el declive del FGe con y sin proteinuria entre pacientes con SAAD, por lo que el inicio temprano con fármacos antiproteinúricos enlentecería el deterioro de la función renal. Cada vez hay más estudios que respaldan la eficacia de los IECAS/ARAI para enlentecer la evolución a TRS en el SA,^{240,244} pero que no se ha podido comprobar en el presente estudio debido a la falta de datos retrospectivos adecuados sobre esta variable. Serían necesarias grandes series sobre el uso de IECA/ARAI en SAAD, aunque, según una buena práctica clínica, la mayoría de los adultos con algún grado de proteinuria deberían estar bajo tratamiento con algún IECA/ARAI.

Como se ha publicado en todas las series de SAAD, los hallazgos histológicos son inespecíficos. En las primeras etapas, donde solo hay hematuria, el único hallazgo es el adelgazamiento de la MBG, aunque no se ha realizado biopsia renal a ningún paciente con sólo microhematuria de esta cohorte. La GESF puede desarrollarse a lo largo del tiempo y su presencia depende del estadio evolutivo de la enfermedad en el que se realiza la biopsia. Incluso teniendo cierto grado de proteinuria, el 32,65% de las biopsias renales fueron normales en la microscopía óptica, mientras que se identificaron cambios inespecíficos en el resto de las muestras (GESF, proliferación mesangial con o sin alteraciones inespecíficas en la inmunofluorescencia). De todas las muestras de biopsia renal, sólo 20 fueron estudiadas mediante microscopía electrónica, presentando adelgazamiento con o sin laminación de la MBG, así como borramiento de podocitos en algunos de ellos. Como la microscopía electrónica no se realiza en todos los centros como práctica clínica habitual, es evidente que a partir de los hallazgos histológicos en la microscopía óptica casi nunca se sospechará un SA. En consecuencia, cuando

surge una sospecha de SA, hoy en día es más razonable realizar una prueba genética en vez de una biopsia renal.¹⁷⁷

La mayoría de las familias de esta cohorte presentan variantes patogénicas privadas en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, aunque se han identificado 14 variantes patogénicas diferentes en 2 o más familias no relacionadas. No se observaron diferencias en la supervivencia renal según el gen causante, aunque hubo una tendencia a una mayor supervivencia renal para los pacientes con variantes en *COL4A3*. En esta cohorte, 61 pacientes progresaron a TRS, entre los cuales la proporción de pacientes con variantes patogénicas en *COL4A3* o *COL4A4* fue similar. A diferencia de lo publicado previamente en cuanto a correlación genotipo-fenotipo en varones con SALX, pacientes con SAAR e incluso en SAAD, en esta cohorte la supervivencia renal no se correlacionó con el tipo de variante genética. La dificultad en identificar correlaciones genotipo-fenotipo puede ser debida a que la cohorte de estudio es relativamente pequeña. En otras enfermedades autosómicas dominantes, como la PQRAD, estudios de grandes cohortes han demostrado la existencia de correlaciones genotipo-fenotipo, mientras que estudios previos de cohortes más pequeñas no habían tenido poder estadístico para identificarlas.^{73,270} Es muy posible que al estudiar cohortes mayores de SAAD se identifique alguna correlación genotipo-fenotipo, aunque también es posible que no exista y que otros factores genéticos y ambientales tengan un papel importante en esta enfermedad. Esta última posibilidad explicaría la gran variabilidad intrafamiliar.

Cuando no existía una amplia disponibilidad para el diagnóstico genético del SA, las manifestaciones extrarrenales eran fundamentales para el diagnóstico de esta ERH, una nefropatía proteinúrica con hipoacusia era altamente sugestiva de SA. Debido a este diagnóstico "basado en la clínica", el porcentaje de pacientes publicados en la literatura con SALX o SAAR e hipoacusia era mayor. En la actualidad, los pacientes con SA son generalmente diagnosticados mediante estudios genéticos y no todos muestran el síndrome completo. La afectación extrarrenal parece ser poco frecuente en el SAAD.^{18,271} Aunque algunas cohortes informan un porcentaje significativo de pacientes con anomalías oculares o discapacidad auditiva, sólo el 9% de los pacientes de nuestra cohorte tenían HNB, mientras que solo dos pacientes presentaban alteraciones oculares, no

patognomónicas, pero compatibles con SA: erosiones corneales en reiteradas ocasiones y distrofia corneal. Esto destaca la importancia sobre la necesidad de examinar específicamente a los pacientes con SAAD para detectar anomalías oculares y auditivas por parte de un especialista en SA, de esta forma se evita la confusión entre las anomalías oculares y auditivas comunes del SA con aquellas relacionadas con la edad.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones: 1) Sólo se consideró a los pacientes con datos fiables sobre afectación extrarrenal, como las alteraciones auditivas y oculares, para ser valorados en este aspecto. 2) Se asumió el genotipo en el 14,7% de los pacientes ya que el DNA no estaba disponible. En todos los casos se trataba de familiares del probando con variante patogénica identificada, con clínica claramente compatible con SA.

En resumen, el diagnóstico del SAAD es un gran desafío debido a su amplio espectro clínico que hace que esta entidad sea una enfermedad renal infradiagnosticada. Con toda la evidencia disponible, creemos que el SAAD puede ser la causa de muchos casos de ERC de etiología desconocida, especialmente si hay familiares afectos y/o microhematuria. Un diagnóstico adecuado de SAAD permitirá el asesoramiento genético para las familias y un mejor manejo del paciente. Debido a la expresión fenotípica extremadamente variable de la enfermedad, los predictores de RP para SAAD son absolutamente necesarios, ya sea en términos de prescribir medicamentos aprobados o para reclutar pacientes en ensayos clínicos. Es de esperar que a partir de los resultados de esta tesis se puedan plantear herramientas con valor pronóstico, como las expuestas y analizadas para la PQRAD. Resulta esencial en estas nefropatías autosómicas dominantes de presentación tardía poder determinar que individuos jóvenes tendrán una enfermedad grave en el futuro. Sólo así se podrán indicar adecuadamente los tratamientos, a medida que estén disponibles, y se avanzará hacia una medicina personalizada.

Nefropatía *MYH9*

La nefropatía *MYH9* es una entidad con un patrón de herencia autosómico dominante que durante mucho tiempo, en la era previa a los estudios genéticos, se consideraba una variante del SA.²¹⁵ Es un trastorno que se caracteriza por la presencia de macrotrombocitopenia, hipoacusia, cataratas y nefropatía proteinúrica con un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal.^{216,218}

Esta entidad suele presentar una notable variabilidad intra e interfamiliar como se ha descrito en la PQRAD y el SA. Por ello, aunque la localización de la variante genética patogénica podría explicar la presentación clínica de la enfermedad, el caso que se presenta en esta tesis tiene una afectación clínica mucho más grave que la de su madre, lo que confirma la elevada variabilidad fenotípica intrafamiliar de esta entidad.

Es importante destacar, que existen algunas variantes benignas en el gen *MYH9* que están asociadas a mayor riesgo de desarrollar ERC.^{272,273}

La utilización del diagnóstico genético mediante secuenciación masiva de paneles de genes es de especial relevancia para el diagnóstico diferencial de enfermedades con manifestaciones clínicas similares. En este caso la sospecha clínica inicial era de SA y el diagnóstico genético ha permitido ya que permite llegar a un diagnóstico preciso de nefropatía *MYH9*.²⁷⁴ Además, el diagnóstico genético del caso índice de la familia facilita enormemente el diagnóstico secundario de otros miembros de la familia y ofrece al paciente la posibilidad de consejo genético ante el deseo gestacional.

El análisis genético resulta de especial importancia en esta enfermedad, porque como se comentó anteriormente, la existencia de una correlación genotipo-fenotipo puede ser relevante para el pronóstico. Autores como *Pecci et al.* proponían que variantes patogénicas en el dominio N-terminal se habían relacionado con una mayor gravedad de la nefropatía, hipoacusia y trombocitopenia con respecto a las variantes patogénicas del dominio C-terminal.²⁷⁵ En nuestro caso, la paciente presentaba una variante patogénica en el exón 2 del gen *MYH9* (c.287C>T) de cambio de aminoácido serina por leucina (p.Ser96Leu) en el dominio N-terminal. Aunque la localización de la variante podría explicar la presentación clínica grave de la enfermedad en la paciente, destaca la elevada variabilidad fenotípica que presentan individuos con la misma mutación. Estudios de los mismos autores publicados posteriormente, sugieren

que no todos los pacientes con variantes patogénicas en el dominio N-terminal comparten el mismo pronóstico.²⁷⁶ Sin embargo, en el resto de los pacientes afectados, se considera que la influencia de factores ambientales o de variantes en otros genes adicionales, pueden interaccionar con *MYH9* para determinar la progresión de la enfermedad.

Este caso revela la importancia de realizar una exhaustiva anamnesis familiar, especialmente cuando existe alta sospecha de enfermedades familiares de baja prevalencia.²⁷⁴ Sería recomendable obtener una historia familiar detallada con especial énfasis en las manifestaciones clínicas renales, auditivas y oftalmológicas cuando evaluamos a un paciente con trombocitopenia. Ante una trombocitopenia no filiada, con historia familiar compatible, sería aconsejable la realización de un análisis de orina para descartar proteinuria y en caso de objetivarse, iniciar tratamiento precoz con, con el objetivo de enlentecer la progresión a ERC tal como se ha realizado en este caso.^{274,277}

Variabilidad inter e intrafamiliar

El diagnóstico clínico de las enfermedades genéticas autosómicas dominantes se ha convertido en un gran reto. Hasta hace relativamente poco, únicamente se diagnosticaban los casos con clínica más grave y con fenotipos clásicos descritos por quién identificó la enfermedad. Con la utilización de las técnicas de secuenciación masiva, se ha abierto un gran campo de conocimiento genético y clínico, con la posibilidad de diagnosticar individuos con fenotipos intermedios y leves, con poca o nula afectación orgánica. Por eso, en el caso de la PQRAD, si bien existe variabilidad inter e intrafamiliar, se puede predecir si un paciente podrá evolucionar más o menos rápido a TRS en base al VRT, el diagnóstico de HTA, el tipo de gen causante, etc. Todos estos avances de conocimiento en la PQRAD, nos brindan las claves para mejorar el estudio del SAAD que se encuentra en un estadio precoz de la historia del conocimiento de esta enfermedad. Por eso, con los resultados obtenidos en esta tesis, se pretende aportar información clínica y genética que facilite el hallazgo de herramientas para valorar la rápida o lenta evolución de la enfermedad. Respecto al síndrome de genes contiguos por

TSC2/PKD1 y la nefropatía *MYH9*, al ser enfermedades muy raras es muy difícil reunir una cohorte de pacientes para estudiar correlaciones genotipo-fenotipo. Además, los casos o pequeñas series descritas son generalmente de individuos con gran afectación sistémica. La relevancia de cada caso publicado de enfermedades ultrararas como éstas, es de gran importancia para profundizar en su conocimiento. Con el tiempo, la genómica aportará mayor información para poder correlacionar los datos genéticos con las características clínicas, pero eso requiere tiempo, experiencia en el análisis de datos y mayor cantidad de recursos para la investigación.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El algoritmo del grupo de trabajo de enfermedades renales hereditarias de la Asociación Europea de Nefrología (ERA-EDTA) es orientativo para la selección de pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante y enfermedad rápidamente progresiva, pero excluye un gran porcentaje de pacientes con signos de rápida progresión que pueden ser evaluados mediante criterios expandidos por edad/filtrado glomerular o pruebas radiológicas y beneficiarse de tratamiento específico.
2. El síndrome de genes contiguos *TSC2/PKD1* es una entidad sistémica rara, que puede beneficiarse de tratamiento antes y después de un trasplante renal, para evitar el riesgo de sangrado de los angiomiolipomas causados por el complejo esclerosis tuberosa.
3. Se ha demostrado que la presencia de proteinuria y la edad precoz de diagnóstico de la hipertensión arterial en el síndrome de Alport autosómico dominante son factores de mal pronóstico de supervivencia renal. Las manifestaciones extrarenales son muy infrecuentes en el SAAD. No se ha objetivado correlación genotipo-fenotipo en el SAAD.
4. La variabilidad inter-intrafamiliar en la nefropatía *MYH9* puede ser extrema y el estudio genético mediante panel de genes facilita el diagnóstico.

VIII. LÍNEAS DE FUTURO

Poliquistosis renal autosómica dominante:

- Analizar y comparar entre sí los diferentes predictores de gravedad en la poliquistosis renal autosómica dominante

Síndrome de Alport autosómico dominante:

- Desarrollar una herramienta de predicción de progresión en el síndrome de Alport autosómico dominante

Enfermedades renales con patrón de herencia autosómico dominante:

- Realizar estudios genéticos mediante panel de genes/exoma en familias con nefropatía con patrón de herencia autosómico dominante y fenotipos atípicos, caracterizarlas y realizar correlación genotipo-fenotipo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(3):133-146. doi:10.1038/nrneph.2015.205
2. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int.* 2000;58(3):925-943. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00250.x
3. Mallett A, Tang W, Clayton PA, et al. End-stage kidney disease due to Alport syndrome: outcomes in 296 consecutive Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2277-2286. doi:10.1093/ndt/gfu254
4. Moriniere V, Dahan K, Hilbert P, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(12):2740-2751. doi:10.1681/ASN.2013080912
5. Stokman MF, Renkema KY, Giles RH, Schaefer F, Knoers NVAMAM, Van Eerde AM. The expanding phenotypic spectra of kidney diseases: insights from genetic studies. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(8):472-483. doi:10.1038/nrneph.2016.87
6. Adam J, Connor TMFF, Wood K, et al. Genetic testing can resolve diagnostic confusion in Alport syndrome. *Clin Kidney J.* 2014;7(2):197-200. doi:10.1093/ckj/sft144
7. Choi M, Scholl UI, Ji W, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(45):19096-19101. doi:10.1073/pnas.0910672106
8. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(2):83-104. doi:10.1038/nrneph.2017.167
9. Liebau MC. An emerging molecular understanding and novel targeted treatment approaches in pediatric kidney diseases. *Front Pediatr.* 2014;2(JUL). doi:10.3389/fped.2014.00068
10. Weber S, Tönshoff B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: Clinical and genetic aspects. In: *Transplantation.* Vol 80. ; 2005. doi:10.1097/01.tp.0000187110.25512.82
11. Gross O, Licht C, Anders HJ, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 2012;81(5):494-501. doi:10.1038/ki.2011.407
12. Webb NJA, Shahinfar S, Wells TG, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(5):737-743. doi:10.1007/s00467-012-2372-9
13. Torra R., Ars. E OA. *Nefrología: Publicación Oficial de La Sociedad Española de Nefrología.* Vol 23. Elsevier; 2003.
14. Westerlund JF, Fairbanks DJ. Gregor Mendel's classic paper and the nature of science in genetics courses. *Hereditas.* 2010;147(6):293-303. doi:10.1111/j.1601-5223.2010.02199.x
15. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953;171(4356):737-738. doi:10.1038/171737a0
16. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. *The Sequence of the Human Genome Downloaded From.*; 2001. doi:10.1126/science.1058040.
17. Ars E. Métodos de diagnóstico genético de las enfermedades renales hereditarias. El consejo genético. *Nefrología.* 2011;2(1):11-20.

- doi:10.3265/nefrologiasuplementoextraordinario.pre2011.mar.10890
18. Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, et al. Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1441-1449. doi:10.2215/CJN.01000116
 19. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1). doi:10.1038/s41572-018-0047-y
 20. Devuyst O, Olinger E, Weber S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41572-019-0109-9
 21. Ariceta G, Buj MJ, Furlano M, et al. Recomendaciones de manejo de la afectación renal en el complejo esclerosis tuberosa. *Nefrologia*. 2020;40(2):142-151. doi:10.1016/j.nefro.2019.07.002
 22. Ayasreh N, Bullich G, Miquel R, et al. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease: Clinical Presentation of Patients With ADTKD-UMOD and ADTKD-MUC1. *Am J Kidney Dis*. 2018. doi:10.1053/j.ajkd.2018.03.019
 23. Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12):1945-1954. doi:10.1681/ASN.2012100985
 24. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, Van Dyck M, Van Den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: A review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1). doi:10.1186/s13023-016-0426-y
 25. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype–phenotype correlation. *Nephrology*. 2018;23(10):904-911. doi:10.1111/nep.13393
 26. Balaton BP, Dixon-Mcdougall T, Peeters SB, Brown CJ. The eXceptional nature of the X chromosome. *Hum Mol Genet*. 2018;27(R2). doi:10.1093/hmg/ddy148
 27. Yokota K, Nozu K, Minamikawa S, et al. Female X-linked Alport syndrome with somatic mosaicism. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(5):877-883. doi:10.1007/s10157-016-1352-y
 28. Juchniewicz P, Kloska A, Tylki-Szymańska A, et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene*. 2018;641:259-264. doi:10.1016/j.gene.2017.10.064
 29. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-427. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014
 30. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*. 2019;51(4):584-591. doi:10.1038/s41588-019-0379-x
 31. Khera A V., Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2349-2358. doi:10.1056/NEJMoa1605086
 32. Cavero T, Rabasco C, Molero A, et al. ¿Cuándo debe sospechar un nefrólogo una enfermedad mitocondrial? *Nefrologia*. 2015;35(1):6-17. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.12728
 33. Wallace DC. Mitochondrial genetic medicine. *Nat Genet*. 2018;50:1642-1649. doi:10.1038/s41588-018-0264-z
 34. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas II, et al. A kidney-disease gene panel

- allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int.* 2018;94(2):363-371. doi:10.1016/j.kint.2018.02.027
35. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med.* 2019;380(2):142-151. doi:10.1056/NEJMoa1806891
 36. Cameron-Christie S, Wolock CJ, Groopman E, et al. Exome-based rare-variant analyses in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1109-1122. doi:10.1681/ASN.2018090909
 37. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2175-2184. doi:10.1056/NEJMoa1203382
 38. Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ER. XThe next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell.* 2013;155(1):27. doi:10.1016/j.cell.2013.09.006
 39. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
 40. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015;88(1):17-27. doi:10.1038/ki.2015.59
 41. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 Suppl 4:iv95-105. doi:10.1093/ndt/gfu186
 42. Núm. *Disposición 11444 Del BOE Núm. 269 de 2014.*; 2014.
 43. Ad Hoc Committee on Genetic Counseling (Charles J. Epstein, Barton Childs, F. Clarke Fraser VA, McKusick, James R. Miller, Arno G. Motulsky, Marian Rivas, Margaret W. Thompson Margery W. Shaw and WSS. Genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1975;27(2):240-242.
 44. Ayuso C. Consejo genético familiar en enfermedades raras. *Asoc Española Lab Medicam huérfanos y ultrahuérfanos.* 2017. www.aelmhu.es.
 45. Garcia Iglesias C, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of Adult Polycystic Kidney Disease, Olmsted County, Minnesota: 1935–1980. *Am J Kidney Dis.* 1983;2(6):630-639. doi:10.1016/S0272-6386(83)80044-4
 46. Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, et al. Prevalence Estimates of Polycystic Kidney and Liver Disease by Population Sequencing. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(10):2593-2600. doi:10.1681/ASN.2018050493
 47. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(8):1356-1363. doi:10.1093/ndt/gfw240
 48. Martínez V, Comas J, Arcos E, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol.* 2013;14:186. doi:10.1186/1471-2369-14-186
 49. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1 Suppl 1):A7, e1-476.

- doi:10.1053/j.ajkd.2012.11.031
50. Ong ACM, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9981):1993-2002. doi:10.1016/S0140-6736(15)60907-2
 51. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407-2418. doi:10.1056/NEJMoa1205511
 52. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1930-1942. doi:10.1056/NEJMoa1710030
 53. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):13-23. doi:10.1681/ASN.2017050483
 54. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIalpha Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1193-1207. doi:10.1016/j.ajhg.2016.05.004
 55. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet*. 2018;102(5):832-844. doi:10.1016/j.ajhg.2018.03.013
 56. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al. *Documento de Consenso de Poliquistosis Renal Autósomica Dominante Del Grupo de Trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de La Sociedad Española de Nefrología.*; 2020.
 57. Huynh VT, Audrézet MP, Sayer JA, et al. Clinical spectrum, prognosis and estimated prevalence of DNAJB11-kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98(2). doi:10.1016/j.kint.2020.02.022
 58. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell*. 1994;77(6):881-894. doi:10.1016/0092-8674(94)90137-6
 59. Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1374-1380. doi:10.1681/ASN.2007010125
 60. Phakdeekitcharoen B, Watnick TJ, Germino GG. Mutation analysis of the entire replicated portion of PKD1 using genomic DNA samples. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(5):955-963.
 61. Mallawaarachchi AC, Hort Y, Cowley MJ, et al. Whole-genome sequencing overcomes pseudogene homology to diagnose autosomal dominant polycystic kidney disease. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(11):1584-1590. doi:10.1038/ejhg.2016.48
 62. Hopp K, Ward CJ, Hommerding CJ, et al. Functional polycystin-1 dosage governs autosomal dominant polycystic kidney disease severity. *J Clin Invest*. 2012;122(11):4257-4273. doi:10.1172/JCI64313
 63. Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ, et al. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet*. 2004;13(24):3069-3077. doi:10.1093/hmg/ddh336
 64. Cai Y, Fedeles S V, Dong K, et al. Altered trafficking and stability of polycystins underlie polycystic kidney disease. *J Clin Invest*.

- 2014;124(12):5129-5144. doi:10.1172/JCI67273
65. Hughes J, Ward CJ, Peral B, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet.* 1995;10(2):151-160. doi:10.1038/ng0695-151
 66. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2019;393(10174):919-935. doi:10.1016/S0140-6736(18)32782-X
 67. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of Disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(1):40-55; quiz 55. doi:10.1038/ncpneph0070
 68. Waldrop E, Al-Obaide MAI, Vasylyeva TL. GANAB and PKD1 Variations in a 12 Years Old Female Patient With Early Onset of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Front Genet.* 2019;10:44. doi:10.3389/fgene.2019.00044
 69. Besse W, Dong K, Choi J, et al. Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *J Clin Invest.* 2017;127(9):1772-1785. doi:10.1172/JCI90129
 70. Al-Hamed MH, Alsahan N, Rice SJ, et al. Biallelic PKD1 mutations underlie early-onset autosomal dominant polycystic kidney disease in Saudi Arabian families. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(9):1615-1623. doi:10.1007/s00467-019-04267-x
 71. Allison SJ. DNAJB11: another player in ADPKD. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(8):476. doi:10.1038/s41581-018-0024-4
 72. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3013-3019. doi:10.1681/ASN.2006080835
 73. Cornec-Le Gall E, Audrezet M-P, Chen J-MM, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):1006-1013. doi:10.1681/ASN.2012070650
 74. Cornec-Le Gall E, Audrezet M-P, Le Meur Y, Chen J-M, Ferec C. Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. *Hum Mutat.* 2014;35(12):1393-1406. doi:10.1002/humu.22708
 75. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75(8):848-855. doi:10.1038/ki.2008.686
 76. Vujic M, Heyer CM, Ars E, et al. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1097-1102. doi:10.1681/ASN.2009101070
 77. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):205-212. doi:10.1681/ASN.2008050507
 78. Pei Y, Hwang Y-H, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(3):746-753. doi:10.1681/ASN.2014030297
 79. Irazabal M V, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(1):160-172. doi:10.1681/ASN.2013101138

80. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):337-348. doi:10.1093/ndt/gfv456
81. Richard Johnson, John Feehally JF. *Comprehensive Clinical Nephrology - 5th Edition.*; 2014.
82. Iliuta I-A, Kalatharan V, Wang K, et al. Polycystic Kidney Disease without an Apparent Family History. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2768-2776. doi:10.1681/ASN.2016090938
83. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):148-157. doi:10.2215/CJN.00330705
84. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):479-486. doi:10.2215/CJN.09500911
85. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2220-2227. doi:10.1681/ASN.2006030251
86. Torres VE. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2008;68(3):306-317. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00703.x
87. Torres VE, Madias NE, Levey AS, Harrington JT, Perrone R, Jaber BL. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. In: *Kidney International*. Vol 68. ; 2005:2405-2418. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00703.x
88. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(12):2037-2047.
89. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287-1301. doi:10.1016/S0140-6736(07)60601-1
90. Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 1993;22(4):513-519. doi:10.1016/s0272-6386(12)80922-x
91. Boertien WE, Meijer E, Li J, et al. Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(3):420-429. doi:10.1053/j.ajkd.2012.08.038
92. Meijer E, Bakker SJL, van der Jagt EJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):361-368. doi:10.2215/CJN.04560510
93. Gansevoort RT, van Gastel MDA, Chapman AB, et al. Plasma copeptin levels predict disease progression and tolvaptan efficacy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2019;96(1):159-169. doi:10.1016/j.kint.2018.11.044

94. Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI. Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2001;60(5):1631-1644. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00985.x
95. Sallee M, Rafat C, Zahar J-R, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(7):1183-1189. doi:10.2215/CJN.01870309
96. Mason SB, Lai X, Bacallao RL, et al. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leak as a cause of coma after craniotomy for clipping of an unruptured intracranial aneurysm. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):165-168. doi:10.1016/j.uroloonc.2008.12.014
97. Lantinga MA, Casteleijn NF, Geudens A, et al. Management of renal cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):144-150. doi:10.1093/ndt/gfv452
98. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2255-2266. doi:10.1056/NEJMoa1402685
99. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2267-2276. doi:10.1056/NEJMoa1402686
100. Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology.* 2009;74(3):631-634. doi:10.1016/j.urology.2009.02.078
101. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):64-69. doi:10.2215/CJN.00080605
102. Chebib FT, Jung Y, Heyer CM, et al. Effect of genotype on the severity and volume progression of polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):952-960. doi:10.1093/ndt/gfw008
103. Torres VE. Treatment of polycystic liver disease: one size does not fit all. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):725-728. doi:10.1053/j.ajkd.2007.04.009
104. Basar O, Ibis M, Ucar E, et al. Recurrent pancreatitis in a patient with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Pancreatology.* 2006;6(1-2):160-162. doi:10.1159/000090258
105. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):269-276.
106. Stamm ER, Townsend RR, Johnson AM, Garg K, Manco-Johnson M, Gabow PA. Frequency of ovarian cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(1):120-124. doi:10.1016/s0272-6386(99)70117-4
107. Heinonen PK, Vuento M, Maunola M, Ala-Houhala I. Ovarian manifestations in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(3):504-507. doi:10.1053/ajkd.2002.34902
108. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the

- PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int.* 2008;74(11):1468-1479. doi:10.1038/ki.2008.485
109. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome. *Nat Genet.* 1994;8(4):328-332. doi:10.1038/ng1294-328
 110. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* 2004;66(3):924-934. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00838.x
 111. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical Profiles of Gross Hematuria in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 1992;20(2):140-143. doi:10.1016/S0272-6386(12)80541-5
 112. Bhasin B, Alzubaidi M, Velez JCQ. Evaluation and Management of Gross Hematuria in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Point of Care Guide for Practicing Internists. *Am J Med Sci.* 2018;356(2):177-180. doi:10.1016/j.amjms.2017.11.013
 113. Kistler AD, Poster D, Krauer F, et al. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int.* 2009;75(2):235-241. doi:10.1038/ki.2008.558
 114. McKenzie KA, El Ters M, Torres VE, et al. Relationship between caffeine intake and autosomal dominant polycystic kidney disease progression: a retrospective analysis using the CRISP cohort. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):378. doi:10.1186/s12882-018-1182-0
 115. Girardat-Rotar L, Puhan MA, Braun J, Serra AL. Long-term effect of coffee consumption on autosomal dominant polycystic kidneys disease progression: results from the Suisse ADPKD, a Prospective Longitudinal Cohort Study. *J Nephrol.* 2018;31(1):87-94. doi:10.1007/s40620-017-0396-8
 116. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int.* 1998;54(3):926-931. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00067.x
 117. Wang CJ, Creed C, Winklhofer FT, Grantham JJ. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):192-197. doi:10.2215/CJN.03950510
 118. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int.* 2013;84(1):45-53. doi:10.1038/ki.2013.23
 119. Orskov B, Borresen ML, Feldt-Rasmussen B, Ostergaard O, Laursen I, Strandgaard S. Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(1):53-57. doi:10.1159/000256657
 120. Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M, Reif G, Grantham JJ. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(11):2723-2729. doi:10.1097/01.asn.0000025282.48298.7b
 121. Meca R, Balbo BE, Ormanji MS, et al. Caffeine Accelerates Cystic Kidney Disease in a Pkd1-Deficient Mouse Model. *Cell Physiol Biochem.* 2019;52(5):1061-1074. doi:10.33594/000000072
 122. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(11):2399-2418. doi:10.1681/ASN.2013111184
 123. Cornec-Le Gall E, Audrezet M-P, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A

- New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):942-951. doi:10.1681/ASN.2015010016
124. Heyer CM, Sundsbak JL, Abebe KZ, et al. Predicted Mutation Strength of Nontruncating PKD1 Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2872-2884. doi:10.1681/ASN.2015050583
 125. Pei Y, Lan Z, Wang K, et al. A missense mutation in PKD1 attenuates the severity of renal disease. *Kidney Int.* 2012;81(4):412-417. doi:10.1038/ki.2011.370
 126. Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Bruchle N, et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2047-2056. doi:10.1681/ASN.2010101080
 127. Losekoot M, Ruivenkamp CAL, Tholens AP, et al. Neonatal onset autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in a patient homozygous for a PKD2 missense mutation due to uniparental disomy. *J Med Genet.* 2012;49(1):37-40. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100452
 128. Bergmann C, Bruchle NO, Frank V, Rehder H, Zerres K. Perinatal deaths in a family with autosomal dominant polycystic kidney disease and a PKD2 mutation. *N Engl J Med.* 2008;359(3):318-319. doi:10.1056/NEJMc0801868
 129. Fain PR, McFann KK, Taylor MRG, et al. Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1. *Kidney Int.* 2005;67(4):1256-1267. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00203.x
 130. Cornec-Le Gall E, Blais JD, Irazabal M V, et al. Can we further enrich autosomal dominant polycystic kidney disease clinical trials for rapidly progressive patients? Application of the PROPKD score in the TEMPO trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):645-652. doi:10.1093/ndt/gfx188
 131. Grantham JJ, Torres VE. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(11):667-677. doi:10.1038/nrneph.2016.135
 132. Yu ASL, Shen C, Landsittel DP, et al. Baseline total kidney volume and the rate of kidney growth are associated with chronic kidney disease progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int.* 93(3):691-699. doi:10.1016/j.kint.2017.09.027
 133. Perrone RD, Mouksassi M-S, Romero K, et al. Total Kidney Volume Is a Prognostic Biomarker of Renal Function Decline and Progression to End-Stage Renal Disease in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int reports.* 2017;2(3):442-450. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.003
 134. Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(1):146-151. doi:10.1038/ki.2015.71
 135. Sharma K, Rupprecht C, Caroli A, et al. Automatic Segmentation of Kidneys using Deep Learning for Total Kidney Volume Quantification in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):2049. doi:10.1038/s41598-017-01779-0
 136. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):792-810.

- doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.037
137. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;32(7):1262. doi:10.1093/ndt/gfx043
 138. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal M V, et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1153-1161. doi:10.2215/CJN.01520218
 139. Jincarc | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jincarc>. Accessed May 20, 2020.
 140. Ruggenenti P, Gentile G, Perico N, et al. Effect of Sirolimus on Disease Progression in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and CKD Stages 3b-4. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):785-794. doi:10.2215/CJN.09900915
 141. Stallone G, Infante B, Grandaliano G, et al. Rapamycin for treatment of type I autosomal dominant polycystic kidney disease (RAPYD-study): a randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3560-3567. doi:10.1093/ndt/gfs264
 142. Braun WE, Schold JD, Stephany BR, Spirko RA, Herts BR. Low-dose rapamycin (sirolimus) effects in autosomal dominant polycystic kidney disease: an open-label randomized controlled pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(5):881-888. doi:10.2215/CJN.02650313
 143. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):830-840. doi:10.1056/NEJMoa1003491
 144. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):820-829. doi:10.1056/NEJMoa0907419
 145. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):18-32. doi:10.1681/ASN.2013040398
 146. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(1):206-216. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00395.x
 147. Hogan MC, Masyuk T V, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(6):1052-1061. doi:10.1681/ASN.2009121291
 148. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013;382(9903):1485-1495. doi:10.1016/S0140-6736(13)61407-5
 149. Meijer E, Visser FW, van Aerts RMMM, et al. Effect of Lanreotide on Kidney Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The DIPAK 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(19):2010-2019. doi:10.1001/jama.2018.15870

150. Meijer E, Drenth JPH, d'Agnolo H, et al. Rationale and design of the DIPA K 1 study: a randomized controlled clinical trial assessing the efficacy of lanreotide to Halt disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):446-455. doi:10.1053/j.ajkd.2013.10.011
151. Lantinga MA, D'Agnolo HMA, Casteleijn NF, et al. Hepatic Cyst Infection During Use of the Somatostatin Analog Lanreotide in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: An Interim Analysis of the Randomized Open-Label Multicenter DIPA K-1 Study. *Drug Saf.* 2017;40(2):153-167. doi:10.1007/s40264-016-0486-x
152. Hogan MC, Masyuk T V, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(9):3532-3539. doi:10.1093/ndt/gfs152
153. Chebib FT, Torres VE. Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(11):1765-1776. doi:10.2215/CJN.03960318
154. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
155. Alport AC. Hereditary Familial Congenital Haemorrhagic Nephritis. *Br Med J.* 1927;1(3454):504-506. doi:10.1136/bmj.1.3454.504
156. Kefalides NA. A collagen of unusual composition and a glycoprotein isolated from canine glomerular basement membrane. *Biochem Biophys Res Commun.* 1966;22(1):26-32. doi:10.1016/0006-291x(66)90597-3
157. Hinglais N, Grünfeld JP, Bois E. Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Lab Investig.* 1972;27(5):473-487.
158. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science (80-).* 1990. doi:10.1126/science.2349482
159. Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Hoyhtya M, Shows TB, Tryggvason K. Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(4):1606-1610. doi:10.1073/pnas.87.4.1606
160. Morrison KE, Mariyama M, Yang-Feng TL, Reeders ST. Sequence and localization of a partial cDNA encoding the human alpha 3 chain of type IV collagen. *Am J Hum Genet.* 1991;49(3):545-554.
161. Lemmink HH, Mochizuki T, van den Heuvel LP, et al. Mutations in the type IV collagen alpha 3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet.* 1994;3(8):1269-1273. doi:10.1093/hmg/3.8.1269
162. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(12):2946-2960. doi:10.1093/ndt/gft253
163. Wang M, Chun J, Genovese G, et al. Contributions of Rare Gene Variants to Familial and Sporadic FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(9):1625-1640. doi:10.1681/asn.2019020152
164. Malone AF, Phelan PJ, Hall G, et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4

- variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2014;86(6):1253-1259. doi:10.1038/ki.2014.305
165. Braunisch MC, Buttner-Herold M, Gunthner R, et al. Heterozygous COL4A3 Variants in Histologically Diagnosed Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Front Pediatr.* 2018;6:171. doi:10.3389/fped.2018.00171
 166. Fallerini C, Dosa L, Tita R, et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet.* 2014;86(3):252-257. doi:10.1111/cge.12258
 167. Heidet L, Arrondel C, Forestier L, et al. Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(1):97-106.
 168. Boye E, Mollet G, Forestier L, et al. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998;63(5):1329-1340. doi:10.1086/302106
 169. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome, and Type IV Collagen. *N Engl J Med.* 2003;348:2543-2556. doi:10.1056/NEJMra022296
 170. Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(1):24-37. doi:10.1038/ncpneph0671
 171. Hudson BG, Kalluri R, Gunwar S, et al. The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the alpha 3(IV) chain: evidence from anti-GBM nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 1992;42(1):179-187. doi:10.1038/ki.1992.276
 172. Peissel B, Geng L, Kalluri R, et al. Comparative distribution of the alpha 1(IV), alpha 5(IV), and alpha 6(IV) collagen chains in normal human adult and fetal tissues and in kidneys from X-linked Alport syndrome patients. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1948-1957. doi:10.1172/JCI118241
 173. Rennke HG, Cotran RS, Venkatachalam MA. Role of molecular charge in glomerular permeability: Tracer studies with cationized ferritins. *J Cell Biol.* 1975;67(3):638-646. doi:10.1083/jcb.67.3.638
 174. Abrahamson DR. Steps on the Alport path to proteinuria. *Kidney Int.* 2016;90(2):242-244. doi:10.1016/j.kint.2016.03.032
 175. Hudson BG. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(10):2514-2527. doi:10.1097/01.ASN.0000141462.00630.76
 176. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):364-375. doi:10.1681/ASN.2012020148
 177. Savige J, Ariani F, Mari F, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(7):1175-1189. doi:10.1007/s00467-018-3985-4
 178. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H, et al. Evidence of digenic inheritance in alport syndrome. *J Med Genet.* 2015;52(3):163-174. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102822
 179. Heidet L, Gubler M-CC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(6):1210-1215. doi:10.1681/ASN.2008090984

180. Jarad G, Knutsen RH, Mecham RP, Miner JH. Albumin contributes to kidney disease progression in Alport syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(1):F120-30. doi:10.1152/ajprenal.00456.2015
181. Bedin M, Boyer O, Servais A, et al. Human C-terminal CUBN variants associate with chronic proteinuria and normal renal function. *J Clin Invest.* 2020;130(1):335-344. doi:10.1172/JCI129937
182. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype- phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(4):649-657.
183. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2603-2610. doi:10.1097/01.asn.0000090034.71205.74
184. Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int reports.* 2017;2(5):850-855. doi:10.1016/j.ekir.2017.04.011
185. Savige J, Colville D, Rheault M, et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1713-1720. doi:10.2215/CJN.00580116
186. Kashtan CE. Women with Alport syndrome: risks and rewards of kidney donation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1369-1370. doi:10.1093/ndt/gfn779
187. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:267-270. doi:10.2147/IJNRD.S150539
188. Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1499-1505. doi:10.1093/ndt/gfm024
189. Merchant SN, Burgess BJ, Adams JC, et al. Temporal bone histopathology in alport syndrome. *Laryngoscope.* 2004;114(9):1609-1618. doi:10.1097/00005537-200409000-00020
190. Savige J, Sheth S, Leys A, Nicholson A, Mack HG, Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):703-709. doi:10.2215/CJN.10581014
191. Colville DJ, Savige J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet.* 1997;18(4):161-173. doi:10.3109/13816819709041431
192. Shaw EA, Colville D, Wang YY, et al. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(1):104-108. doi:10.1093/ndt/gfl607
193. Bose S, Pathireddy S, Baradhi KM, Aeddula NR. Alport's syndrome and intracranial aneurysm: Mere coincidence or undiscovered causal relationship. *BMJ Case Rep.* 2019;12(1). doi:10.1136/bcr-2018-228175
194. Vaicys C, Hunt CD, Heary RF. Ruptured intracranial aneurysm in an adolescent with Alport's syndrome - A new expression of type IV collagenopathy: Case report. *Surg Neurol.* 2000;54(1):68-72. doi:10.1016/S0090-3019(00)00253-6
195. Kashtan CE, Segal Y, Flinter F, Makanjuola D, Gan J-S, Watnick T. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.*

- 2010;25(11):3554-3560. doi:10.1093/ndt/gfq271
196. Earl TJ, Khan L, Hagau D, Fernandez AB. The spectrum of aortic pathology in alport syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):821-822. doi:10.1053/j.ajkd.2012.06.024
 197. Auer J, Lamm G. Multiple Coronary Artery Aneurysms in Alport Syndrome. *J Invasive Cardiol.* 2019;31(12):E392-E393.
 198. Field MA, McGrogan DG, Tullet K, Inston NG. Arteriovenous fistula aneurysms in patients with Alport's. *J Vasc Access.* 2013;14(4):397-399. doi:10.5301/jva.5000167
 199. Zhang X, Zhou J, Reeders ST, Tryggvason K. Structure of the human type IV collagen COL4A6 gene, which is mutated in Alport syndrome-associated leiomyomatosis. *Genomics.* 1996;33(3):473-479. doi:10.1006/geno.1996.0222
 200. Antignac C, Heidet L. Mutations in Alport syndrome associated with diffuse esophageal leiomyomatosis. *Contrib Nephrol.* 1996;117:172-182. doi:10.1159/000424813
 201. Mothes H, Heidet L, Arrondel C, et al. Alport syndrome associated with diffuse leiomyomatosis: COL4A5-COL4A6 deletion associated with a mild form of Alport nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):70-74. doi:10.1093/ndt/17.1.70
 202. Nozu K, Minamikawa S, Yamada S, et al. Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis. *J Hum Genet.* 2017;62(7):733-735. doi:10.1038/jhg.2017.28
 203. Jonsson JJ, Renieri A, Gallagher PG, et al. Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia, and elliptocytosis: a new X linked contiguous gene deletion syndrome? *J Med Genet.* 1998;35(4):273-278. doi:10.1136/jmg.35.4.273
 204. Meloni I, Vitelli F, Pucci L, et al. Alport syndrome and mental retardation: clinical and genetic dissection of the contiguous gene deletion syndrome in Xq22.3 (ATS-MR). *J Med Genet.* 2002;39(5):359-365. doi:10.1136/jmg.39.5.359
 205. Basel-Vanagaite L, Pillar N, Isakov O, et al. X-linked elliptocytosis with impaired growth is related to mutated AMMECR1. *Gene.* 2017;606:47-52. doi:10.1016/j.gene.2017.01.001
 206. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):961-970. doi:10.1093/ndt/gfv325
 207. Li Y, Groopman EE, D'Agati V, et al. Type IV Collagen Mutations in Familial IgA Nephropathy. *Kidney Int Reports.* 2020;5(7):1075-1078. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.011
 208. Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, et al. COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med.* 2007. doi:10.1056/NEJMoa071906
 209. Funk SD, Lin M-H, Miner JH. Alport syndrome and Pierson syndrome: Diseases of the glomerular basement membrane. *Matrix Biol.* 2018;71-72:250-261. doi:10.1016/j.matbio.2018.04.008
 210. Matejas V, Hinkes B, Alkandari F, et al. Mutations in the human laminin $\beta 2$

- (LAMB2) gene and the associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat.* 2010;31(9):992-1002. doi:10.1002/humu.21304
211. Sweeney E, Fryer A, Mountford R, Green A, McIntosh I. Nail patella syndrome: A review of the phenotype aided by developmental biology. *J Med Genet.* 2003;40(3):153-162. doi:10.1136/jmg.40.3.153
 212. Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(10):1845-1850. doi:10.1007/s00467-016-3462-x
 213. Bower MA, Schimmenti LA, Eccles MR. PAX2-Related Disorder. *GeneReviews®.* February 2018.
 214. Harshman LA, Brophy PD. PAX2 in human kidney malformations and disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1265-1275. doi:10.1007/s00467-011-2053-0
 215. Bostrom MA, Freedman BI. The spectrum of MYH9-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010. doi:10.2215/CJN.08721209
 216. Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol.* 2002.
 217. Tabibzadeh N, Fleury D, Labatut D, et al. MYH9-related disorders display heterogeneous kidney involvement and outcome. *Clin Kidney J.* 2019;12(4):494-502. doi:10.1093/ckj/sfy117
 218. Althaus K, Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009. doi:10.1055/s-0029-1220327
 219. Singh N, Nainani N, Arora P, Venuto RC. CKD in MYH9-Related Disorders. *Am J Kidney Dis.* 2009. doi:10.1053/j.ajkd.2009.06.023
 220. Seri M, Pecci A, Di Bari F, et al. MYH9-Related Disease. *Medicine (Baltimore).* 2003;82 (3):203-15. doi:10.1097/01.md.0000076006.64510.5c
 221. Savoia A, Pecci A. MYH9-Related Disorders. In: *GeneReviews(R).* ; 1993. doi:NBK2689 [bookaccession]
 222. Ohtsubo H, Okada T, Nozu K, et al. Identification of mutations in FN1 leading to glomerulopathy with fibronectin deposits. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1459-1467. doi:10.1007/s00467-016-3368-7
 223. Antignac C, Knebelmann B, Drouot L, et al. Deletions in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome. Characterization of the pathological transcripts in nonrenal cells and correlation with disease expression. *J Clin Invest.* 1994;93(3):1195-1207. doi:10.1172/JCI117073
 224. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):876-883. doi:10.1681/ASN.2009070784
 225. Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, et al. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(8):2244-2254. doi:10.1681/ASN.2018030228
 226. Gross O, Netzer K-O, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1218-1227. doi:10.1093/ndt/17.7.1218
 227. Savige J, Storey H, Il Cheong H, et al. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-

- Phenotype Correlations. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161802. doi:10.1371/journal.pone.0161802
228. Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, et al. Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1464-1471. doi:10.1093/ndt/gfn681
 229. Papazachariou L, Papagregoriou G, Hadjipanagi D, et al. Frequent COL4 mutations in familial microhematuria accompanied by later-onset Alport nephropathy due to focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Genet*. 2017;92(5):517-527. doi:10.1111/cge.13077
 230. Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E, et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet*. 2017;92(1):34-44. doi:10.1111/cge.12919
 231. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018;93(5):1045-1051. doi:10.1016/j.kint.2017.12.018
 232. Savva I, Pierides A, Deltas C. RAAS inhibition and the course of Alport syndrome. *Pharmacol Res*. 2016;107:205-210. doi:10.1016/j.phrs.2016.03.017
 233. Lama G, Luongo I, Piscitelli A, Salsano ME. Enalapril: antiproteinuric effect in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2000;53(6):432-436.
 234. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869. doi:10.1056/NEJMoa011161
 235. Gross O, Beirowski B, Koepke M-L, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int*. 2003;63(2):438-446. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00779.x
 236. Bae EH, Fang F, Williams VR, et al. Murine recombinant angiotensin-converting enzyme 2 attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. *Kidney Int*. 2017;91(6):1347-1361. doi:10.1016/j.kint.2016.12.022
 237. Grodecki KM, Gains MJ, Baumal R, et al. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *J Comp Pathol*. 1997;117(3):209-225. doi:10.1016/S0021-9975(97)80016-3
 238. Proesmans W, Knockaert H, Trouet D. Enalapril in paediatric patients with Alport syndrome: 2 years' experience. *Eur J Pediatr*. 2000;159(6):430-433. doi:10.1007/s004310051301
 239. Webb NJA, Lam C, Shahinfar S, et al. Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome--results from a subgroup analysis of a prospective, randomized, placebo- or amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2521-2526. doi:10.1093/ndt/gfq797
 240. Temme J, Peters F, Lange K, et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int*. 2012;81(8):779-783. doi:10.1038/ki.2011.452
 241. Stock J, Kuenanz J, Glonke N, et al. Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(1):131-137.

- doi:10.1007/s00467-016-3452-z
242. Kaito H, Nozu K, Iijima K, et al. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(12):1824-1829. doi:10.1007/s00467-006-0270-8
 243. Giani M, Mastrangelo A, Villa R, et al. Alport syndrome: the effects of spironolactone on proteinuria and urinary TGF-beta1. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(9):1837-1842. doi:10.1007/s00467-013-2490-z
 244. Torra R, Furlano MM. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(8):1272-1279. doi:10.1093/ndt/gfz131
 245. Temme J, Kramer A, Jager KJ, et al. Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012. doi:10.2215/CJN.02190312
 246. Kashtan CE, McEnery PT, Tejani A, Stablein DM. Renal allograft survival according to primary diagnosis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 1995;9(6):679-684. doi:10.1007/BF00868709
 247. John Fleming S, Sylvia Savage CO, McWilliam LJ, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody-mediated nephritis complicating transplantation in a patient with alport's syndrome. *Transplantation.* 1988;46(6):857-859. doi:10.1097/00007890-198812000-00013
 248. Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, et al. Deletion of the paired alpha 5(IV) and alpha 6(IV) collagen genes in inherited smooth muscle tumors. *Science.* 1993;261(5125):1167-1169. doi:10.1126/science.8356449
 249. Ding J, Zhou J, Tryggvason K, Kashtan CE. COL4A5 deletions in three patients with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(2):161-168.
 250. Kashtan CE, Butkowski RJ, Kleppel MM, First MR, Michael AF. Posttransplant anti-glomerular basement membrane nephritis in related males with Alport syndrome. *J Lab Clin Med.* 1990;116(4):508-515.
 251. Eberhard OK, Kliem V et al. Assessment of long-term risks for living related kidney donors by 24-h blood pressure monitoring and testing for microalbuminuria. *Clin Transpl 1997 Oct;11(5 Pt 1)415-9.*
 252. Trujillano D, Bullich G, Ossowski S, et al. Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using efficient PKD1 and PKD2 targeted next-generation sequencing. *Mol Genet genomic Med.* 2014;2(5):412-421. doi:10.1002/mgg3.82
 253. Vega BT, Badenas C, Ars E, et al. Autosomal Recessive Alport's Syndrome and Benign Familial Hematuria Are Collagen Type IV Diseases. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):952-959. doi:10.1016/j.ajkd.2003.08.002
 254. Wang YY, Rana K, Tonna S, Lin T, Sin L, Savige J. COL4A3 mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). *Kidney Int.* 2004;65(3):786-790. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00453.x
 255. Badenas C, Praga M, Tazón B, et al. Mutations in the COL4A4 and COL4A3 genes cause familial benign hematuria. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1248-1254.
 256. Liu J-H, Wei X-X, Li A, et al. Novel mutations in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 in Chinese patients with Alport Syndrome. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177685. doi:10.1371/journal.pone.0177685

257. S Quinones 1, D Bernal, M García-Sogo, S F Elena JS. Exon/intron structure of the human alpha 3(IV) gene encompassing the Goodpasture antigen (alpha 3(IV)NC1). Identification of a potentially antigenic region at the triple helix/NC1 domain junction. *J Biol Chem.* 1992;5;267(28):19780-4.
258. Rosado CC, Bueno E, Felipe C, Gonzalez-Sarmiento R, González-Sarmiento R. COL4A4 gene study of a European population: description of new mutations causing autosomal dominant Alport syndrome. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2014;5(4):177-184.
259. Zhu F, Li W, Li Z, Zhu H, Xiong J. Identification of a Novel COL4A4 Variant in Compound-Heterozygous State in a Patient With Alport Syndrome and Histological Findings Similar to Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS). *Front Genet.* 2018;9:748. doi:10.3389/fgene.2018.00748
260. Weber S, Strasser K, Rath S, et al. Identification of 47 novel mutations in patients with Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(6):941-955. doi:10.1007/s00467-015-3302-4
261. Slajpah M, Gorinsek B, Berginc G, et al. Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. *Kidney Int.* 2007;71(12):1287-1295. doi:10.1038/sj.ki.5002221
262. Kovacs G, Kalmar T, Endreffy EE, et al. Efficient Targeted Next Generation Sequencing-Based Workflow for Differential Diagnosis of Alport-Related Disorders. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149241. doi:10.1371/journal.pone.0149241
263. Imafuku A, Nozu K, Sawa N, et al. Autosomal dominant form of type IV collagen nephropathy exists among patients with hereditary nephritis difficult to diagnose clinicopathologically. *Nephrology.* 2018;23(10):940-947. doi:10.1111/nep.13115
264. Furlano M, Loscos I, Martí T, et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Clinical Assessment of Rapid Progression. *Am J Nephrol.* 2018;48(4):308-317. doi:10.1159/000493325
265. Cabrera-Lopez C, Bullich G, Marti T, et al. Insight into response to mTOR inhibition when PKD1 and TSC2 are mutated. *BMC Med Genet.* 2015;16:39. doi:10.1186/s12881-015-0185-y
266. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9869):817-824. doi:10.1016/S0140-6736(12)61767-X
267. Furlano M, Barreiro Y, Martí T, et al. Renal angiomyolipoma bleeding in a patient with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome after 17 years of renal replacement therapy. *Nefrologia.* 2017;37(1). doi:10.1016/j.nefro.2016.04.007
268. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis.* 2020. doi:10.1053/j.ajkd.2020.03.026
269. Deltas C. Digenic inheritance and genetic modifiers. *Clin Genet.* 2018;93(3):429-438. doi:10.1111/cge.13150
270. Rossetti S, Burton S, Strmecki L, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1230-1237.

- doi:10.1097/01.asn.0000013300.11876.37
271. Papazachariou L, Demosthenous P, Pieri M, et al. Frequency of COL4A3/COL4A4 mutations amongst families segregating glomerular microscopic hematuria and evidence for activation of the unfolded protein response. Focal and segmental glomerulosclerosis is a frequent development during ageing. *PLoS One*. 2014;9(12):e115015. doi:10.1371/journal.pone.0115015
 272. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int*. 2010. doi:10.1038/ki.2010.251
 273. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int*. 2009. doi:10.1038/ki.2008.701
 274. Furlano M, Arlandis R, del Prado Venegas M, et al. MYH9 Associated nephropathy. *Nefrologia*. 2019. doi:10.1016/j.nefro.2018.08.006
 275. Pecci A, Panza E, Pujol-Moix N, et al. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Hum Mutat*. 2008;29(3):409-417. doi:10.1002/humu.20661
 276. Pecci A, Klersy C, Gresele P, et al. MYH9-related disease: A novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2014;35(2):236-247. doi:10.1002/humu.22476
 277. Pecci A, Granata A, Fiore CE, Balduini CL. Renin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH9 mutations (Fechtner-Epstein syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(8):2690-2692. doi:10.1093/ndt/gfn277

X. ANEXOS

10.1 Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease:
Clinical Assessment of Rapid Progression.
Furlano M, Loscos I, Martí T, Bullich G, Ayasreh N, Rius A,
Roca L, Ballarín J, Ars E, Torra R. *American Journal of
Nephrology*. 2018; 48(4): 308-317. doi: 10.1159/000493325.
PMID: 30347391

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Clinical Assessment of Rapid Progression

Mónica Furlano^a Irene Loscos^b Teresa Martí^c Gemma Bullich^d
Nadia Ayasreh^a Asunción Rius^{a,e} Lourdes Roca^{a,f} José Ballarín^g
Elisabet Ars^d Roser Torra^a

^aDepartment of Nephrology, Inherited Renal Disorders, Fundació Puigvert, REDinREN, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bUniversitat Pompeu Fabra-Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^cDepartment of Radiology, Fundació Puigvert, Barcelona, Spain; ^dMolecular Biology Laboratory, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Barcelona, Spain; ^eDepartment of Nephrology, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, Spain; ^fHospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, Spain; ^gDepartment of Nephrology, Fundació Puigvert, REDinREN, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Keywords

Autosomal dominant polycystic kidney disease · Chronic kidney disease · Rapid progression · Prediction · Magnetic resonance imaging · Ultrasound · Gene · Total kidney volume

Abstract

Background: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) causes the development of renal cysts and leads to a decline in renal function. Limited guidance exists in clinical practice on the use of tolvaptan. A decision algorithm from the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice (WGIKD/ERBP) has been proposed to identify candidates for tolvaptan treatment; however, this algorithm has not been assessed in clinical practice. **Methods:** Eighteen-month cross-sectional, unicenter, observational study assessing 305 consecutive ADPKD patients. The ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm with a stepwise approach was used to assess

rapid progression (RP). Subsequently, expanded criteria based on the REPRISE trial were applied to evaluate the impact of extended age (≤ 55 years) and estimated glomerular filtration rate (eGFR; ≥ 25 mL/min/1.73 m²). **Results:** Historical eGFR decline, indicative of RP, was fulfilled in 26% of 73 patients who were candidates for RP assessment, mostly aged 31–55 years. Further tests including ultrasound and MRI measurements of kidney volume plus genetic testing enabled the evaluation of the remaining patients. Overall, 15.7% of patients met the criteria for rapid or likely RP using the algorithm, and the percentage increased to 27% when extending age and eGFR. **Conclusions:** The ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm provides a valuable means of identifying in routine clinical practice patients who may be eligible for treatment with tolvaptan. The impact of a new threshold for age and eGFR may increase the percentage of patients to be treated.

© 2018 S. Karger AG, Basel

E.A. and R.T. have equally contributed to this work.

KARGER

© 2018 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ajn

Prof. Roser Torra
Department of Nephrology, Inherited Renal Disorders
Fundació Puigvert, Carrer de Cartagena
340-350, ES-08025 Barcelona (Spain)
E-Mail rtorra@fundacio-puigvert.es

Introduction

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic cause of renal disease [1, 2], and is caused by mutations in *PKD1* (85–95% of cases), *PKD2* (10–15% of cases), or *GANAB* (~0.3% of cases) [3–7]. ADPKD is characterized by the progressive development of renal cysts, leading eventually to renal failure [1]. *PKD1* mutations are associated with more severe disease than are *PKD2* mutations [8], although ADPKD has a high degree of inter-patient clinical variability, even within families [9].

In 2015, the European Medicines Agency approved the vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan to slow the progression of cyst development and renal insufficiency in ADPKD in adults with chronic kidney disease (CKD) stages 1–3 at initiation of treatment, with evidence of rapidly progressing disease [10], based on the results of the TEMPO 3:4 trial [11]. In the United States, the Food and Drug Administration approved tolvaptan in 2018 to be used to slow kidney function decline in adults at risk of rapidly progressing ADPKD [12]. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice (WGIKD/ERBP) developed a hierarchical decision-making algorithm to provide guidance on identifying and predicting rapid disease progression in patients with ADPKD, and subsequently to identify candidates for tolvaptan treatment [13].

Results from the recently published REPRISÉ trial showed that tolvaptan resulted in a slower decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) than did placebo over a 1-year period in patients with late-stage ADPKD [14]. Further, both the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency formally qualified total kidney volume (TKV) as a prognostic enrichment biomarker for selecting patients at high risk for a progressive decline in renal function for inclusion in interventional clinical trials [15].

The present study was undertaken to assess the performance of the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm to identify patients with ADPKD with rapid disease progression. The data were subsequently analyzed based on the expanded eGFR and age criteria from the REPRISÉ trial [14].

Patients and Methods

Study Design

This 18-month cross-sectional study assessed consecutive patients with ADPKD (according to the Pei et al. [16] criteria) who visited an outpatient clinic in Spain for inherited kidney diseases

from January 2016 to June 2017. All eligible patients were assessed for rapid disease progression using the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm to identify candidates for tolvaptan treatment [13]. All analyses were part of regular clinical practice. Patients with atypical ADPKD presentation were excluded [17]. The percentage of patients who were candidates for tolvaptan treatment was analyzed according to patient age and CKD stage. eGFR decline was compared between patients identified as rapid and non-rapid disease progressors.

A later analysis of data used expanded criteria based on the REPRISÉ trial, and patients previously excluded for rapid progression (RP) assessment were included with eGFR 25–44 mL/min/1.73 m² and age ≥51 to ≤55 years. In addition, imaging data from patients not fulfilling the ERA-EDTA criteria because of preserved eGFR were also analyzed.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and International Council for Harmonisation guidelines, and was approved by the Fundació Puigvert institutional review board. All patients signed informed consent.

ERA-EDTA WGIKD/ERBP Decision Algorithm Assessment

The ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm proposes the use of 3 prediction tools: MRI, ultrasound, and genetic testing [13]. Assessment for rapid disease progression was indicated only in 3 patient groups: those aged 18–30 years with eGFR ≥45 mL/min/1.73 m²; those aged 31–40 years with eGFR ≥45 to <90 mL/min/1.73 m²; and those aged 41–50 years with eGFR ≥45 to <60 mL/min/1.73 m².

For patients who met the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm initial criteria, a stepwise approach was undertaken to apply the decision algorithm and assess rapid disease progression.

Step 1

Historical eGFR decline was calculated retrospectively based on clinical records to identify patients with rapid disease progression, defined as a decline of ≥5 mL/min/1.73 m² in 1 year, or a decline of ≥2.5 mL/min/1.73 m² per year over 5 years. Patients who did not meet the eGFR decline criteria or who had missing or unreliable data were considered under Step 2.

Step 2

Historical TKV growth was assessed, and an increase in TKV of >5% per year, as measured by repeated MRI (≥3 measurements ≥6 months apart), was considered indicative of rapid disease progression. Patients with missing data or who did not meet the above criteria were considered under Step 3.

Step 3

Kidney length was measured by ultrasound. Patients aged <45 years with kidney length >16.5 cm were considered to have likely rapid disease progression. Patients with missing data or who did not meet the above criteria were considered under Step 4.

Step 4

Age- and height-adjusted TKV (htTKV), measured by MRI, were applied to the Mayo ADPKD class calculator [17]. Patients meeting class 1C, 1D, or 1E criteria were considered to have likely rapid disease progression. Patients with missing data or who did not meet the above criteria were considered under Step 5.

Step 5

PKD1/PKD2 mutation status, along with patients' sex, blood pressure, and urologic event data, were applied to the predicting renal outcomes in ADPKD (PROPKD) score [18]. Patients with a PROPKD score of >6 were considered to have likely rapid disease progression. Patients with missing data or who did not meet the above criteria were considered under Step 6.

Step 6

Family history of ADPKD progression was assessed. A family history of ADPKD patients with end-stage kidney disease (ESKD) aged ≤58 years was considered indicative of possible rapid disease progression, and these patients were considered to need follow-up assessment for RP.

Patients not meeting any of the criteria for RP were considered to have likely slow disease progression.

Expanded Criteria for Rapid Disease Progression Based on Advanced Age and Later-Stage CKD Assessment

In a subsequent analysis, patients not meeting the ERA-EDTA WGIKD/ERBP criteria because of eGFR 25–44 mL/min/1.73 m² when aged ≥18 or ≤55 years were considered candidates for tolvaptan treatment based on the REPRISE results [14].

Subanalysis of Rapid Disease Progression Based on Imaging in Early-Stage CKD Assessment

Patients who were not in the window of assessment for rapid disease progression in the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm due to preserved renal function (those aged 31–40 years with eGFR >90 mL/min/1.73 m², or those aged 41–50 years with eGFR >60 mL/min/1.73 m²) were assessed for rapid disease progression when imaging was available. Imaging was not available for all patients, as they were not candidates for tolvaptan treatment based on our clinical practice.

Data Collection

Patient data were collected retrospectively from medical interviews and medical records. Annual eGFR data, extracted retrospectively from clinical files, were determined using the CKD Epidemiology Collaboration equation [19]. Age at diagnosis of hypertension was defined as the age at which antihypertensive therapy was first required. Age at ESKD onset was defined according to the requirement for dialysis or transplantation. Age at occurrence of a urologic event was defined as a diagnosis of gross hematuria, symptomatic cyst hemorrhage, cyst infections, or flank pain related to cysts [18].

Kidney length was routinely measured by ultrasound using the longest kidney axis available by tilting the transducer. TKV was measured using MRI and calculated using the ellipsoid formula (length × width × depth × π/6) and the Mayo Clinic online calculator [17]. Technical aspects of MRI measurements are summarized in the online supplementary Information (for all online suppl. material, see www.karger.com/doi/10.1159/000493325). Genetic testing was performed by targeted next-generation sequencing of *PKD1* and *PKD2*, as described previously (online suppl. Information) [20].

Fig. 1. Stepwise application of the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm to identify candidates for treatment with tolvaptan. ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ERA-EDTA, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association;

Statistical Analysis

Independent samples *t* test with a significance level of 0.05 was used to compare means for normally distributed variables. CIs were set to 95%. All statistical analyses were performed using SPSS software, version 22 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Patients with only 1 year of eGFR data available were excluded from the comparison of eGFR decline analysis.

Limitations

An MRI had not been performed in all patients because it had not been previously indicated as part of routine clinical practice. Subsequently, in the assessment of patients who had not been eligible for inclusion in the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm, TKV was not always available.

Results

Study Population

A total of 305 patients (167 females) diagnosed with ADPKD were included in the study. The median patient age was 46.5 years (SD 6.36). Ninety-six patients had CKD stage 1; 89 had CKD stage 2; 32 had CKD stage 3a; 46 had CKD stage 3b; 31 had CKD stage 4; and 11 had CKD stage 5. None of the patients with CKD stage 5 was undergoing renal replacement therapy at study inclusion.

Patient Eligibility for Rapid Disease Progression Assessment and Stepwise Application of the ERA-EDTA WGIKD/ERBP Algorithm

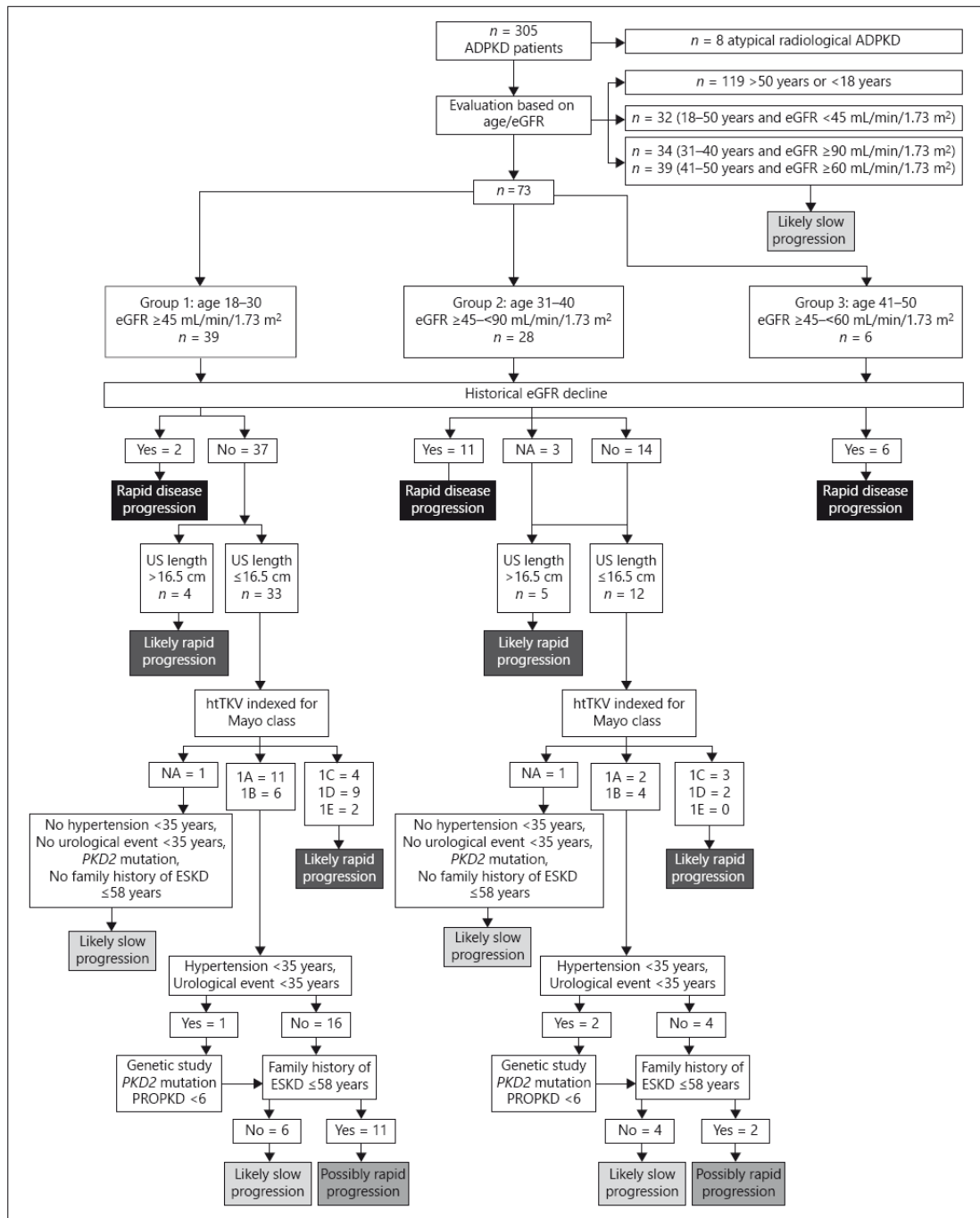
Of 305 patients, 8 who presented with atypical radiological disease were excluded. A further 119 patients were excluded because of age (114 aged >50 years and 5 aged <18 years), and 105 were excluded owing to eGFR criteria not meeting the inclusion requirements of the algorithm (32 aged 18–50 years with eGFR <45 mL/min/1.73 m²; 34 aged 31–40 years with eGFR ≥90 mL/min/1.73 m²; and 39 aged 41–50 years with eGFR ≥60 mL/min/1.73 m²). Seventy-three patients were therefore assessed using the algorithm (Fig. 1).

Step 1: Rapid Disease Progression by Historical eGFR Decline

Of the 73 patients evaluated, 3 had missing historical eGFR data, and 19 met the criteria for RP based on

ESKD, end-stage kidney disease; htTKV, height-adjusted total kidney volume; NA, not available; US, ultrasound; WGIKD/ERBP, Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice.

(For figure 1 see next page.)



historical eGFR decline. In total, 54 patients in the algorithm cohort did not meet the criteria for rapid disease progression according to historical eGFR decline.

Step 2: Rapid Disease Progression by Historical TKV Growth

None of the remaining 54 patients had historical TKV data available.

Step 3: Likely Rapid Disease Progression Based on Ultrasound-Measured Kidney Length >16.5 cm

Of the 54 patients remaining, 9 were considered to have likely rapid disease progression based on ultrasound evidence of kidney length >16.5 cm when younger than 45 years. In total, 45 patients in the algorithm cohort did not meet likely rapid disease progression criteria by renal length.

Step 4: Likely Rapid Disease Progression by Baseline htTKV Indexed for Age

Of the remaining 45 patients in the algorithm cohort, 20 were considered to have likely rapid disease progression based on htTKV indexed for age, categorized as Mayo class 1C, 1D, or 1E; 2 patients did not have htTKV data available.

Step 5: Likely Rapid Disease Progression by PROPKD Score

The 25 patients remaining in the algorithm cohort (Mayo class 1A or 1B and those without htTKV measured by MRI) were assessed for likely rapid disease progression using the PROPKD score. Genetic testing was carried out on Mayo class 1A or 1B patients with hypertension and/or a urologic event, and who were <35 years of age ($n = 3$). Genetic testing had been conducted previous to this study in 2 patients without early symptoms and without htTKV measured by MRI. All 5 patients were shown to have PKD2 mutations, and subsequently did not achieve a PROPKD score >6.

Step 6: Possible Rapid Disease Progression Based on Family History of ADPKD Relatives Aged ≤58 Years with ESKD

Of the 25 patients remaining in the algorithm cohort (Mayo class 1A or 1B, patients without htTKV measured by MRI and those with a PROPKD score <6), 13 had a family history of ADPKD relatives aged ≤58 years with ESKD and were categorized as having possibly rapid disease progression.

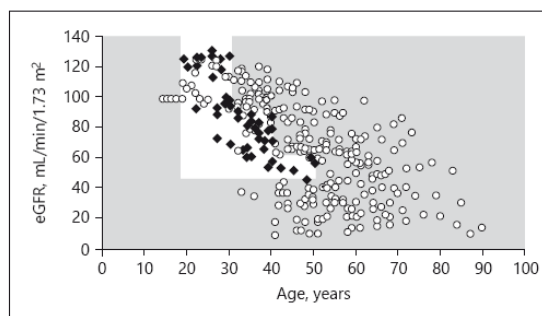


Fig. 2. eGFR according to age and disease progression based on the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm. White circles, patients with ADPKD identified as not candidates for tolvaptan treatment; black diamonds, patients with ADPKD identified as candidates to be treated with tolvaptan. White area, eGFR and age eligibility to be assessed by the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm. ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ERA-EDTA, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; WGIKD/ERBP, Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice.

A total of 12 patients did not meet any of the above criteria and were subsequently categorized as having likely slow disease progression.

The number of patients identified with rapid disease progression or likely rapid disease progression at each sequential step of the algorithm is shown in Figure 1. A total of 48 out of 305 patients (15.7%) in the overall study population met the criteria for treatment with tolvaptan according to the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm. This equates to 48 out of 146 patients (32.9%) aged 18–50 years with eGFR >45 mL/min/1.73 m². Figure 2 shows eGFR according to age and disease progression status as assessed by the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm in the overall study population.

Expanded Criteria for Rapid Disease Progression Based on Advanced Age and Later-Stage CKD Assessment

Thirty-four patients aged 18–55 years had an eGFR of ≥25 to ≤44 mL/min/1.73 m² and were not included in the assessment using the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm but could be candidates for tolvaptan treatment based on the REPRISÉ results.

Subanalysis of Rapid Disease Progression Based on Imaging in Early-Stage CKD Assessment

htTKV by MRI and ultrasound length was available for many of the 73 patients who had not been consid-

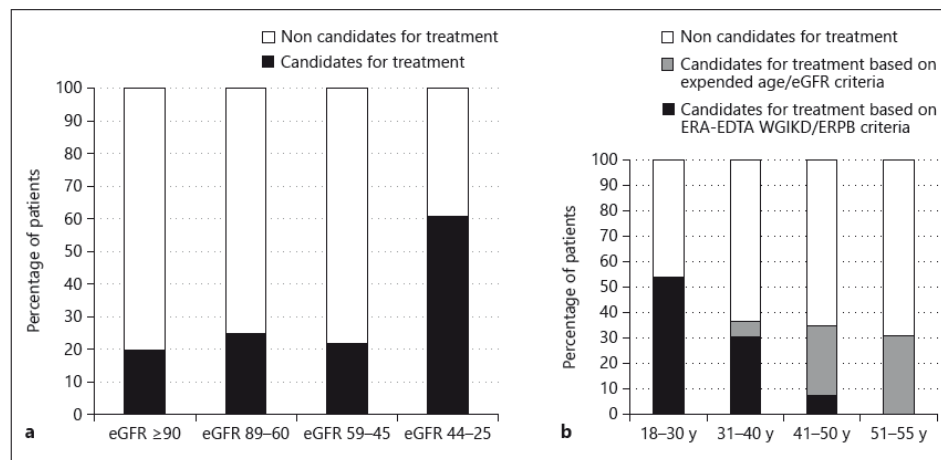


Fig. 3. Proportion of patients with ADPKD eligible for tolvaptan treatment according to (a) CKD stage and (b) age. a Patients with eGFR >45 mL/min/1.73 m² follow the ERA-EDTA WGIKD/ERBP criteria, and those with eGFR 25–44 mL/min/1.73 m² follow the expanded criteria based on age and later-stage CKD. b Proportion of patients with ADPKD who are candidates for tolvaptan treatment according to age following the ERA-EDTA WGIKD/

ERBP criteria (dark gray) and the expanded criteria based on age and later-stage CKD (light gray). ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ERA-EDTA, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; WGIKD/ERBP, Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice; y, years.

ered for assessment by the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm due to preserved renal function: 34 patients aged 31–40 years with eGFR ≥90 mL/min/1.73 m²; and 39 patients aged 41–50 years with eGFR ≥60 mL/min/1.73 m².

Among 49 patients aged 31–44 years, 13 were considered to have likely rapid disease progression based on ultrasound kidney length >16.5 cm in younger than 45. Of the remaining 36 patients with ultrasound length <16.5 cm, 9 were considered to have likely rapid disease progression based on htTKV indexed for age, categorized as Mayo class 1C. The remaining patients were categorized as Mayo class 1A (*n* = 2) or 1B (*n* = 4). MRI was not available for 21 patients, as it was not indicated based on the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm.

Among patients aged 45–50 years (*n* = 24), 9 were categorized as rapid progressors based on their Mayo class (1C, *n* = 7; 1D, *n* = 1; 1E, *n* = 1), 4 were categorized as Mayo class 1B, and the remaining 11 did not have an MRI scan, as it was not indicated in clinical practice.

Table 1 summarizes the number of patients who were identified as candidates to be treated with tolvaptan based on the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm; advanced age and later-stage CKD; and imaging in early-stage CKD.

CKD Stage and Family History of Patients with Rapid Disease Progression

Of the 96 patients with CKD stage 1, 19 (19.8%) had evidence of rapid disease progression based on the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm and were subsequently eligible for tolvaptan treatment (Fig. 3a). Of the 89 patients with CKD stage 2, 22 (24.7%) had evidence of rapid disease progression based on the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm (Fig. 3a). Of the 32 patients with CKD stage 3a, 7 (21.9%) had evidence of rapid disease progression (Fig. 3a; all determined by historical eGFR decline). Of the 56 patients with eGFR 25–44 mL/min/1.73 m², 34 (60.7%) had evidence of rapid disease progression based on expanded criteria, but only those aged <55 years were considered candidates for tolvaptan treatment. The mean age of patients categorized as having rapid disease progression by the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm was 33.3 years (SD 7.8) versus 26.8 years (SD 6.5) for patients with slow disease progression (*p* < 0.001). The proportion of patients with evidence of rapid disease progression and therefore candidates for tolvaptan treatment, decreased with age (Fig. 3b).

Of the 48 patients with rapid disease progression according to the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm,

Table 1. Summary of the number of patient candidates to be treated with tolvaptan based on: the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm; advanced age and later-stage CKD; imaging in early-stage CKD

Criteria	Patients with rapid progression, <i>n</i>
ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm	
Historical evidence of eGFR decline	19
Historical evidence of kidney growth in typical ADPKD	0
Renal length >16.5 cm at age <45 years	9
htTKV compatible with Mayo class 1C, 1D or 1E	20
PROPKD for class 1A and 1B with urological symptoms and/or hypertension at age <35 years	0
Expanded criteria based on advanced age and later-stage CKD	
Patients aged 18–55 years and eGFR 25–44 mL/min/1.73 m ²	34
htTKV/renal length in early-stage CKD not considered for assessment due to too preserved renal function	
18–45 years (with MRI and/or ultrasound available)	22
45–50 years (with MRI available)	9

ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ERA-EDTA, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; htTKV, height-adjusted total kidney volume; PROPKD, predicting renal outcomes in ADPKD algorithm; WGIKD/ERBP, Working Groups of Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice.

33 (68.8%) had a relative aged ≤58 years with ESKD, 11 had a relative aged >58 years with ESKD, and 4 patients were sporadic cases. Among the 23 patients categorized as Mayo class 1A or 1B, 14 (60.9%; mean age 32.0 [SD 10.0]) had a family relative aged ≤58 years with ESKD.

Analysis of Mean Annual eGFR Change According to Progression Status

In the analysis of those aged ≤50 years in the overall study population, data on mean annual eGFR change were available for 151 patients. This included those not fulfilling the criteria for assessment, but with eGFR and age data supporting rapid or slow progression (72 with rapid and 79 with slow disease progression; online suppl. Fig. S1). The mean annual eGFR change was significantly greater in patients with rapid disease progression than in those with slow disease progression (−4.55 vs. −1.92 mL/min/1.73 m² respectively; *p* > 0.006; online suppl. Fig. S2).

In the subanalysis of patients eligible for rapid disease progression assessment with the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm, data were available for 59 patients (43 with rapid disease progression and 16 with likely slow disease progression). The mean annual eGFR change was −3.81 and +0.04 mL/min/1.73 m² respectively; this difference was not statistically significant (*p* > 0.1).

Discussion

There is a need for assessment of rapid disease progression in patients with ADPKD, both for recruiting patients to clinical trials, but also, and in particular, for administering tolvaptan in line with its approved indication in the European Union and the United States [10, 12].

Patients with ADPKD with unidentified slowly progressing disease may incorrectly receive tolvaptan treatment, thereby risking prolonged drug exposure for little or no benefit. Likewise, their participation in clinical trials intended for those with rapidly progressing disease may underpower these trials and potentially prevent the generation of meaningful results.

To our knowledge, this is the first study to evaluate the implementation and utility of the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm [13] to assess candidates for tolvaptan treatment in routine clinical practice. Only one-third of patients attending our ADPKD clinic fulfilled the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm criteria to undergo specific assessments for rapid disease progression and consequently receive tolvaptan treatment. This proportion reduces the apparent burden of evaluating ADPKD for disease progression in clinical practice. The assessment begins with the most reliable parameter for determining whether a patient is presenting with rapid disease progression, namely, retrospective eGFR

decline [13]. While all older patients (aged 41–50 years) from our cohort fulfilled this criterion and received no further assessments, this was unusual in younger patients. This is largely because a significant eGFR decline is observed only in CKD stages 2 and 3, which tends to occur in older patients.

Measurements of eGFR change are of limited value for predicting disease progression in early-stage ADPKD because kidney function remains relatively stable for prolonged periods [21]. In contrast, TKV typically increases from the very early stages of the disease, and retrospective TKV increase is a reliable variable for assessing RP in ADPKD [13]. However, despite the greater accuracy of MRI, in our clinical practice, as in most, ultrasound is routinely used because of its greater availability.

In the present study, we used the 3 prediction tools from the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm. Additionally, patients who were not classified as having rapid disease progression in one step of the algorithm were further assessed using the subsequent available prediction tools.

Bhutani et al. [22] suggested that a kidney length of >16.5 cm, as measured by ultrasound, was useful for stratifying patients aged ≤45 years with rapidly progressing disease. In the absence of sufficient historical eGFR data, we then prioritized ultrasound-measured kidney length as the first prediction tool. As expected, there was an age-related increase in the proportion of patients who met the kidney length criterion for RP.

The third step in our algorithm used the Mayo Clinic ADPKD calculator, which predicts eGFR decline based on age and htTKV measured by MRI [17]. This proved useful, especially in young patients who did not meet any other criteria for rapid disease progression. However, the relatively low number of patients in each Mayo class prevented accurate comparison of eGFR decline between the Mayo classes.

As htTKV and renal diameter have been considered useful predictive tools independent of current eGFR, in an additional exercise, we analyzed imaging in the subgroup of patients older than 30 years, whose eGFR, according to the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm, was too preserved to be assessed. Interestingly, a significant number of patients not considered rapid progressors based on the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm were considered so based on Mayo class, independent of current eGFR. This may challenge the use of the Mayo Clinic ADPKD calculator for only certain subgroups of patients as suggested by the ERA-EDTA WGIKD/ERBP al-

gorithm. Moreover, in a busy clinical practice, the identification of rapid progressors needs to be quick and easy and probably, the quickest and easiest method may be the Mayo classification. The benefit of an MR overcomes its cost when selecting patients for prolonged tolvaptan treatment. Probably all ADPKD patients deserve an MR during their follow-up, as it is already done in many centers.

Although genetic analysis provides prognostic information, its limited availability in some geographical areas and its limited sensitivity precludes its widespread use in clinical practice. Consequently, we opted for the PROPKD scoring system as the final prediction tool for those patients who did not fulfill any of the previous criteria [18]. Very few patients in this group had hypertension or urologic symptoms before the age of 35 years, and no patient had a PROPKD score >6. This finding was expected as these patients had not fulfilled the previous criteria and, moreover, their clinical symptoms may have been the result of factors other than ADPKD, such as essential hypertension or nephrolithiasis. The cause of early symptoms in ADPKD must be assessed thoroughly in order to determine whether they are related to ADPKD.

As expected, and to support the efficacy of the algorithm, the rate of decline in eGFR was significantly different between patients with rapid disease progression and non-rapid disease progression (online suppl. Fig. S2). In view of the age-related decline in eGFR (online suppl. Fig. S1), the age threshold at which eGFR starts to decline in patients with rapid disease progression is approximately 33 years, which is also the mean age of patients with rapid disease progression in this cohort based on the ERA-EDTA WGIKD/ERBP algorithm. Therefore, it could be more appropriate to extend the criteria for eligibility for rapid disease progression assessment to ages 18–33 years with eGFR >45 mL/min/1.73 m².

Most patients with ADPKD with rapidly progressing disease have a family relation aged ≤58 years with a history of ESKD. We found that, among very young patients who did not meet the criteria for rapid disease progression, there was still evidence of a family history of ESKD in relatives aged ≤58 years. This suggests that the available prediction tools are not sufficiently sensitive for very young patients; however, periodical assessment with the algorithm or other tools could help identify these young patients to detect future rapid disease progression. If long-term data show improved efficacy of tolvaptan if initiated early, the assessment of very

young adults may need to be managed differently in the future.

The proportion of patients eligible for treatment with tolvaptan based on the EDTA-ERA WGKID/EBPG algorithm in our cohort represents 15.7% of the overall number of patients with ADPKD. As the REPRISÉ trial proved the efficacy of tolvaptan in advanced stages [14], if we include patients aged 18–55 years with eGFR ≥ 25 to ≤ 44 mL/min/1.73 m², the proportion of candidates for tolvaptan treatment rises to 27%. Furthermore, if patients who are not candidates for assessment for tolvaptan treatment because their eGFR is too preserved are analyzed by imaging tools, many of them could also be classified as rapid progressors and therefore be eligible for treatment. This exemplifies how, depending on the selection criteria, the percentage of rapid progressors varies significantly and therefore the number of patients to be treated also varies, which has serious implications for health planning.

Conclusion

The present data provide an indication of the proportion of patients likely to be candidates for tolvaptan treatment in a real-world setting based on the EDTA-ERA WGKID/EBPG algorithm. In view of recent data [14], the impact of a new threshold for tolvaptan treatment may influence treatment decisions and increase the percentage of patients treated.

References

- 1 Grantham JJ: Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359:1477–1485.
- 2 Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al: Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival – an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(suppl 4):iv15–iv25.
- 3 The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1994;77:881–894.
- 4 Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al: PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996;272:1339–1342.
- 5 Torra R, Badenas C, Darnell A, et al: Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2142–2151.
- 6 Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al: Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIa subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 2016;98:1193–1207.
- 7 Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, et al: Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999;353:103–107.
- 8 Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, et al: Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1006–1013.
- 9 Torra R, Darnell A, Estivill X, Botey A, Revert L: Interfamilial and intrafamilial variability of clinical expression in ADPKD. *Contrib Nephrol* 1995;115:97–101.
- 10 European Medicines Agency. Assessment Report: Jinarc. Procedure No. EMEA/H/C/002788/0000. EMA/154879/2015. London, England: European Medicines Agency; 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf.
- 11 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407–2418.
- 12 Food and Drug Administration: NDA approval 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugatfd_docs/appletter/2018/204441Orig1s000ltr.pdf (accessed June 13, 2017).
- 13 Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al: Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:337–348.
- 14 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al: Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930–1942.

Acknowledgments

We acknowledge Patricia Ruiz and Laura Lorente from Fundació Puigvert for technical support for genetic testing. We thank Xavier Alomar from Clínica Creu Blanca for technical support on MRI. We thank Anna Matamala from Fundació Puigvert for patient coordination and Ricard Pellejero for his bibliographic assistance. Cello Health MedErgy (Europe) provided editorial support throughout the development of the manuscript (funded by Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.).

Disclosure Statement

The authors have no financial conflicts of interest to disclose.

Plagiarism Statement

The results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract form. The authors have the exclusive intellectual property of the work-product.

Funding Source

This work was funded by the ISCIII: RETIC REDINREN RD16/0009 FIS FEDER FUNDS (PI15/01824, PI16/01998), the Catalan Government (AGAUR 2014/SGR-1441).

Those funding this study had no role in any of the following: study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing the report; the decision to submit the report for publication.

- 15 Perrone RD, Mouksassi MS, Romero K, et al: Total kidney volume is a prognostic biomarker of renal function decline and progression to end-stage renal disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2017;2:442–450.
- 16 Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al: Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:205–212.
- 17 Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al: Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:160–172.
- 18 Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Rousseau A, et al: The PROPKD score: a new algorithm to predict renal survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:942–951.
- 19 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
- 20 Trujillano D, Bullich G, Ossowski S, et al: Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using efficient PKD1 and PKD2 targeted next-generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:412–421.
- 21 Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al: Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:2122–2130.
- 22 Bhutani H, Smith V, Rahbari-Oskoui F, et al: A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:146–151.

10.2 Sangrado de angiomiolipoma renal en paciente con síndrome de genes contiguos (*TSC2/PKD1*) tras 17 años de tratamiento renal sustitutivo.

Furlano M, Barreiro Y, Martí T, Facundo C, Ruiz-García C, DaSilva I, Ayasreh N, Cabrera-López C, Ballarín J, Ars E, Torra R. Nefrología, 2017 Jan-Feb; 37(1): 87-92. doi: 10.1016/j.nefro.2016.04.007. PMID: 27595512



Caso clínico

Sangrado de angiomiolipoma renal en paciente con síndrome de genes contiguos (TSC2/PKD1) tras 17 años de tratamiento renal sustitutivo

Mónica Furlano^{a,f,g}, Yaima Barreiro^b, Teresa Martí^c, Carme Facundo^{d,f,g}, César Ruiz-García^{e,f}, Iara DaSilva^{e,f,g}, Nadia Ayasreh^{a,f,g}, Cristina Cabrera-López^{g,i}, José Ballarín^{e,f,g}, Elisabet Ars^{f,g,h} y Roser Torra^{a,f,g,*}

^a Enfermedades Renales Hereditarias, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^b Servicio de Hemodiálisis, Avericum S.L., Las Palmas de Gran Canaria, España

^c Servicio de Radiología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^d Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^e Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^f Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, España

^g Universitat Autònoma de Barcelona, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Barcelona, España

^h Laboratorio de Biología Molecular, Fundació Puigvert, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Nefrología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de agosto de 2015

Aceptado el 19 de abril de 2016

On-line el 29 de agosto de 2016

Palabras clave:

Esclerosis tuberosa

Poliquistosis renal autosómica dominante

PQRAD

Angiomiolipoma

Inhibidores de mTOR

Síndrome de genes contiguos

TSC2/PKD1

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 32 años, con síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1, que le ocasiona esclerosis tuberosa (ET) y poliquistosis renal autosómica dominante simultáneamente. Evolucionó a enfermedad renal terminal y se realizó trasplante renal a los 12 años. Los riñones presentaban angiomiolipomas (AML), que son tumores benignos frecuentes en pacientes con ET. A los 17 años postrasplante, presentó un cuadro de dolor abdominal, anemia y hematoma retroperitoneal. Dicho hematoma se produjo por el sangrado de los AML. Como tratamiento se realizó embolización selectiva. Nuestro paciente podría haberse beneficiado en el momento del trasplante renal del tratamiento con inhibidores de mTOR. Este fármaco actúa como inmunosupresor y reductor tumoral en la ET, al disminuir el riesgo de rotura y hemorragia. En este paciente no se administró porque cuando se trasplantó no se conocía la relación de los inhibidores de mTOR con la ET. Este caso confirma que, a pesar de tratarse de pacientes trasplantados o en diálisis, el riesgo de sangrado por los AML persiste, por lo cual se propone realizar controles periódicos de los riñones propios y valorar la nefrectomía.

© 2017 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/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rtorra@fundacio-puigvert.es (R. Torra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.007>

0211-6995/© 2017 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/>).

Renal angiomyolipoma bleeding in a patient with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome after 17 years of renal replacement therapy

ABSTRACT

Keywords:

Tuberous sclerosis
Autosomal dominant polycystic kidney disease
ADPKD
Angiomyolipoma
mTOR inhibitors
Contiguous gene syndrome
TSC2/PKD1

We report the case of a 32-year-old male diagnosed with TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome, presenting with tuberous sclerosis (TS) and autosomal dominant polycystic kidney disease simultaneously. He progressed to end-stage renal disease and received a kidney transplant at the age of 12. The native kidneys presented angiomyolipomas (AML), which are common benign tumours in patients with TS. Seventeen years after transplantation, he presented with abdominal pain, anaemia and a retroperitoneal haematoma, the latter caused by renal AML bleeding. Selective embolisation was performed. Our patient could have benefited from the administration of mTOR inhibitors at transplant. This therapy is immunosuppressive and reduces the size of benign tumours in TS as well as the risk of rupture and bleeding. This patient did not receive mTOR inhibitors at the time of the transplant because the relationship between mTOR inhibitors and TS was unknown at that time. This case confirms the persistent risk of renal AML bleeding for both transplanted patients and patients on dialysis. As a result, we would recommend routine check-ups of native kidneys and nephrectomy assessment.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es el trastorno renal hereditario más frecuente, con una incidencia poblacional entre 1/400-1.000¹. Ocasiona el 10% de los casos de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en nuestro país². La PQRAD es una enfermedad genéticamente heterogénea, 2 de cuyos genes causales son PKD1 y PKD2^{3,4}. El gen PKD1 se encuentra situado en el cromosoma 16p13, adyacente a TSC2, uno de los genes causales de esclerosis tuberosa (ET)^{5,6}. Esta enfermedad es causada por mutaciones en dicho gen o por mutaciones en el gen TSC1. Cuando se produce una delección que implica a los genes PKD1 y TSC2, a causa de su proximidad cromosómica, estamos ante la presencia de un síndrome de genes contiguos (SGC)⁷. El síndrome se caracteriza por una clínica grave tanto de PQRAD como de ET. La presencia de riñones con nefromegalia quística al nacimiento es similar a la que se observa en estadios avanzados de PQRAD, que generalmente conducen a ERCT en la segunda o tercera décadas de la vida. Solo existe un caso reportado de un paciente con ambas enfermedades causadas por mutaciones independientes del gen PKD1 y del TSC2⁸.

El gen TSC1 codifica para la proteína hamartina y el gen TSC2 para la proteína tuberina formando el complejo hamartina/tuberina⁹. Este complejo interviene y regula la señalización de la cascada *mammalian target of rapamycin* (mTOR) a través de la vía (Rheb/mTOR/p70S6K) controlando el crecimiento celular, la progresión del ciclo celular y la apoptosis. Las mutaciones en este complejo producen una desregulación de la cascada de mTOR que causa aumento de la proliferación celular. Adicionalmente, la poliquistina 1, proteína codificada por el gen PKD1, interactúa con el complejo hamartina/tuberina y suprime la actividad de mTOR¹⁰.

La ET es un trastorno autosómico dominante sistémico, con elevada penetrancia y una prevalencia de 1/6.000¹¹. Clínicamente se manifiesta por lesiones cutáneas (angiofibromas, fibromas ungueales, manchas hipomelánicas), lesiones

renales benignas llamadas angiomiolipomas (AML), linfangioleiomiomatosis pulmonar, lesiones cardíacas como rabiomios, lesiones neurológicas como *tubers* y astrocitomas. Su presentación clínica es muy variable: oscila desde mínimos o inapreciables síntomas de la enfermedad hasta una afectación neurológica severa¹¹.

Los AML renales asociados con ET suelen ser múltiples y bilaterales, con una incidencia del 55-75% en función de la edad¹². Están formados por células inmaduras de músculo liso, tejido graso y vascular. El principal peligro que conllevan es su riesgo de rotura y hemorragia, que puede llegar a provocar una situación crítica vital. Los AML se diagnostican con ecografía, pero lo más utilizado es la tomografía computarizada (TC), que permite delimitar mejor las lesiones. Cuando el diagnóstico es dificultoso, por el escaso componente graso, se recurre a la resonancia magnética.

Clásicamente las opciones terapéuticas para el tratamiento de los AML han sido la embolización, las nefrectomías parciales electivas o las nefrectomías urgentes para los AML sangrantes. La embolización puede ocasionar el conocido síndrome postembolización^{13,14}. Consiste en una respuesta inflamatoria debido a la presencia de tejido necrótico secundario a la isquemia por la embolización. Las técnicas intervencionistas reducen la masa renal funcionante, lo cual en esta enfermedad crónica y multifocal resulta tremendamente deletéreo.

Los inhibidores de mTOR se han aprobado como terapia de primera línea para los AML en la ET¹⁵ y han mostrado cierta eficacia en la disminución de la progresión del volumen renal de la PQRAD, pero no así en el deterioro de función renal característico de ella^{16,17}.

Los riñones poliquísticos suelen experimentar una reducción de volumen y un relativo escaso número de complicaciones tras el trasplante renal¹⁸. De la misma manera, se supone que la progresiva disminución del flujo renal debería ocasionar una disminución del tamaño de los AML o, al menos, una

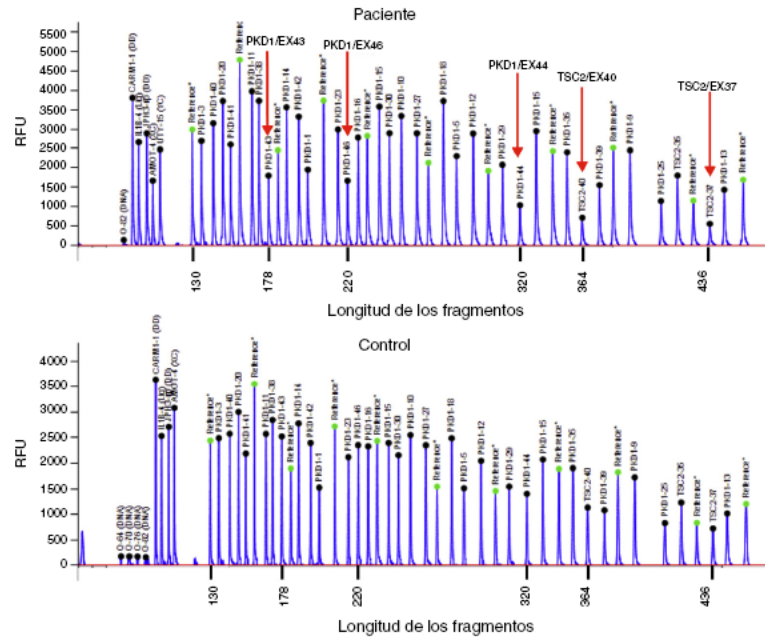


Figura 1 - Delección de genes contiguos TSC2/PKD1. Diagrama de resultados del análisis de deleciones/duplicaciones mediante la técnica de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) del paciente con SGC (panel superior) y de un individuo control (panel inferior). Las flechas rojas indican la delección de los exones 43 al 46 del gen PKD1 (secuencias de referencia de GenBank: NM_001009944.2; NP_001009944.2): c.11713-?.12909+?del; p.(Ser1555fs) y los exones 37 al 42 del gen TSC2 (NM_000548; NP_000539): c.4663-?.5421+?del; p.(Val3905fs). Nomenclatura según la *Human Genome Variation Society* (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

disminución del riesgo del sangrado, aunque dicha afirmación no deja de ser una hipótesis no contrastada.

El caso que se presenta muestra que dicha hipótesis no parece cierta y que el riesgo de sangrado perdura tras muchos años de terapia renal sustitutiva.

Presentamos el caso de un varón de 32 años, con antecedentes de SGC por delección de TSC2/PKD1, diagnosticado a los 8 meses de vida en el contexto de retraso neurocognitivo. El estudio genético se realizó mediante análisis de deleciones/duplicaciones de uno o varios exones mediante la técnica *multiplex-ligation-dependent probe amplification*. El paciente era portador de una delección *de novo* causante del SGC. Esta delección elimina los exones 43 al 46 del gen PKD1 y los exones 37 al 42 del gen TSC2 (fig. 1). El paciente es un caso esporádico, es decir, que ni el padre ni la madre le han transmitido estas enfermedades. Clínicamente presentaba episodios de crisis comiciales parciales-generalizadas debido a la presencia de *tubers* corticales, así como retraso mental grave. Asimismo, se detectaron al nacer masas abdominales bilaterales que se identificaron como riñones poliquisticos. A los 11 años se observó deterioro de la función renal progresivo y precisó tratamiento renal sustitutivo 4 años más tarde, mediante

programa de diálisis peritoneal. Al año siguiente, se trasplantó de donante renal cadáver y el tratamiento inmunosupresor fue con prednisona, ciclosporina y azatioprina. A los 26 años se le realizó una exéresis de un tumor de Köönen en el pie derecho. Presentó varios episodios de neumonías de repetición adquiridas en la comunidad.

A los 32 años, acudió a urgencias por un cuadro digestivo de 3 días de evolución caracterizado por dolor abdominal, distensión y deposiciones líquidas sin productos patológicos. El cuadro clínico fue autolimitado, pero el paciente permanecía asténico. Al examen físico se encontraba afebril, con estabilidad hemodinámica, dolor difuso a la palpación abdominal sin signos de peritonismo. La analítica destacaba hemoglobina 71 g/l (VN: 140-180 g/l), hematocrito 0.22 L/L (VN: 0.40-0.52) sin criterios de hemólisis. Los parámetros de sepsis se encontraban en el rango de normalidad, la función renal permaneció estable con acidosis metabólica (creatinina 232 $\mu\text{mol/l}$, filtrado glomerular [CKD-EPI] 30 ml/min/1,73 m², bicarbonato 16 mEq/l). La ecografía abdominal mostraba líquido libre perihéptico, por lo cual se completó el estudio con una TC abdominal. Se visualizó un hematoma retroperitoneal izquierdo (60 x 62 x 52 mm) así como múltiples AML con microaneurismas bilaterales:

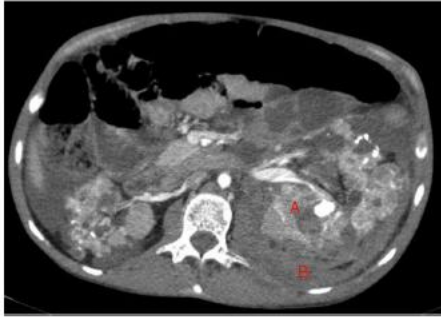


Figura 2 – Riñones nativos con múltiples quistes, algunos con paredes calcificadas. Lesiones sugestivas de angiomiolipomas con múltiples aneurismas bilaterales, el mayor de ellos de 10 mm en tercio superior del riñón izquierdo (A). Sangrado retroperitoneal izquierdo (B) que se extiende caudalmente por el espacio pararrenal posterior.

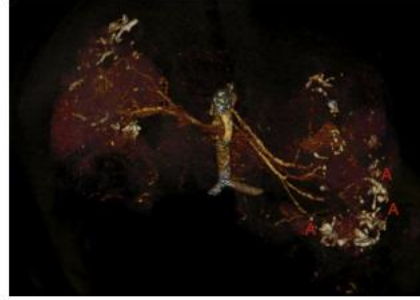


Figura 4 – Angio-TCMD abdominopélvica, reconstrucción 3D (volume rendering) que muestra la multiplicidad de aneurismas (A).

el mayor era de 10 mm a nivel del riñón izquierdo nativo (figs. 2-4). Se administraron 2 concentrados de hematies, profilaxis antibiótica y se mantuvo conducta expectante. Dada la correcta evolución del paciente, fue dado de alta hospitalaria.

A los 15 días consultó por febrícula y dolor abdominal, sin clínica de bacteriemia ni foco infeccioso evidente. La analítica mostraba estabilidad en las cifras de hemoglobina, sin leucocitosis, pero destacaba PCR: 174 (VN: <10), aumento de creatinina 300 $\mu\text{mol/l}$ y filtrado glomerular (CKD-EPI) 22 ml/min/1,73 m^2 . Los hemocultivos y urinocultivo fueron negativos. Las radiografías de tórax y abdomen fueron normales. Se realizó TC abdominal a las 48 h por anemia (hemoglobina 69 g/l, hematocrito 0.21 L/L), con aumento del hematoma retroperitoneal izquierdo (80 \times 170 \times 100 mm) e incremento del tamaño del pseudoaneurisma del tercio superior del riñón izquierdo respecto al estudio previo (fig. 5). Como tratamiento se optó por la embolización selectiva de

la arteria renal izquierda, sin incidencias. Se transfundieron 2 concentrados de hematies. Como profilaxis para el síndrome postembolización se aumentaron los corticoides que tomaba a 0,5 mg/kg y se pautó analgesia. Así mismo, se inició tratamiento antibiótico con una cefalosporina de tercera generación de forma empírica. La evolución fue correcta y el paciente fue dado de alta a los 5 días.

Es poco habitual que un individuo presente mutaciones en 2 genes diferentes y, por lo tanto, presente ambas enfermedades. La excepción a esta rareza son los SGC como en el caso de la delección de los genes *TSC2/PKD1*⁷.

Alrededor de un 5% de los pacientes con ET presentan al mismo tiempo PQRAD, debido a una delección que implica a los genes *TSC2* y *PKD1*¹¹. La primera causa de muerte en la ET son las complicaciones neurológicas y la segunda son las complicaciones renales¹¹. Los pacientes con ET pueden presentar quistes renales, pero la manifestación más frecuente y causante de mayor morbilidad son los AML. Estos tumores benignos pueden sangrar, con mayor riesgo cuanto más grandes sean. Es muy importante diagnosticar la presencia de

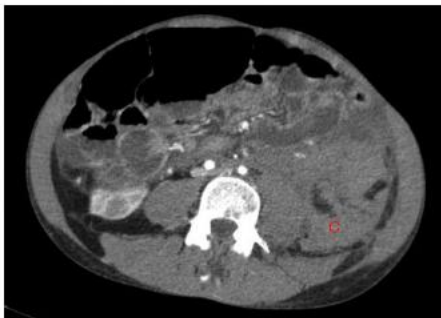


Figura 3 – El sangrado descrito en la figura 2 conforma un voluminoso hematoma distal al polo renal inferior (C).

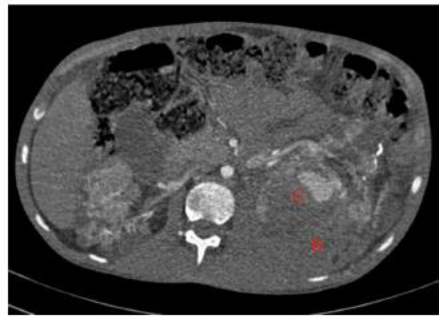


Figura 5 – Aumento de tamaño del hematoma retroperitoneal izquierdo (B) y del aneurisma visible en tercio superior del riñón respecto al estudio previo (C).

microaneurismas en los AML porque supone un alto riesgo de rotura¹².

La rapamicina y el everolimus son inmunosupresores que tienen la capacidad de bloquear la actividad de mTOR produciendo un efecto antiproliferativo directo, inhibiendo la actividad de células T y disminuyendo el riesgo de angiogénesis por disminución de los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular. De esta manera, se reduce el tamaño de los AML, fibromas, astrocitomas y, probablemente, la frecuencia de crisis epilépticas. Cabrera et al. reportaron a 17 pacientes con ET tratados con rapamicina: el 100% de los casos presentaron disminución del tamaño de los AML superior al 50% al año de tratamiento. Dicha disminución de tamaño permaneció estable durante el 1.º y 2.º año de tratamiento^{19,20}. El estudio aleatorizado y multicéntrico EXIST-2, con una muestra mayor de 118 participantes, demostró una gran eficacia de everolimus en la disminución del volumen de los AML, con ausencia de sangrados^{15,21}. Otros estudios apoyan también el beneficio de los inhibidores de mTOR en el tratamiento de los AML^{22,23}. Por estos motivos, serían fármacos de elección en pacientes trasplantados con ET.

Con estos datos, creemos que nuestro paciente podría haberse beneficiado en el momento del trasplante renal del tratamiento con inhibidores de mTOR. Este fármaco actúa como inmunosupresor y reductor tumoral en la ET disminuyendo el riesgo de rotura y hemorragia severa. La tolerancia de los inhibidores de mTOR no siempre es buena, y deben ser retirados hasta en un porcentaje significativo de los pacientes por efectos indeseables y mala tolerancia. También se sabe que su introducción con filtrados glomerulares disminuidos y, especialmente, cuando existe proteinuria superior a medio gramo se asocia a deterioro funcional del injerto renal. En este caso no se administró porque no se conocía la relación de los inhibidores de mTOR con la ET cuando el paciente se trasplantó. En el momento en que se conoció dicho efecto en la ET, dado el deterioro de función renal con filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min/173 m² y cierto grado de proteinuria debido a disfunción crónica del injerto, no se estimó adecuado administrarlo. Por otra parte, no se contempló la posibilidad de que, tras 17 años de trasplante, los riñones propios tuviesen perfusión renal suficiente como para ocasionar un sangrado. Este caso confirma que, a pesar de tratarse de pacientes trasplantados o en diálisis, el riesgo de sangrado asociado a los AML se mantiene, por lo que la utilización de inhibidores de mTOR en un paciente trasplantado renal con AML por ET podría mantener la funcionalidad del injerto renal evitando el rechazo y disminuyendo el tamaño de los AML, con menor riesgo de complicaciones. Debemos destacar que el riñón derecho de nuestro paciente también presentaba múltiples AML, el mayor de los cuales era de 5 cm. Pero como se trataba de un paciente lábil, institucionalizado y con delicada calidad de vida, se intentó ser lo menos agresivos posible en ese momento para limitarnos al tratamiento del sangrado agudo. De todos modos, queda pendiente realizar la embolización del riñón derecho. En este caso, se optó por la embolización renal, por ser un procedimiento menos invasivo y con menos riesgo de complicaciones que una intervención quirúrgica como la nefrectomía.

En base en nuestra experiencia, se recomienda el seguimiento mediante angio-TC o resonancia magnética nuclear

de estos pacientes, con el fin de detectar AML con riesgo de sangrado y valorar la embolización o nefrectomía profiláctica cuando no sea adecuada la utilización de inhibidores de mTOR. El presente caso de ET confirma que la embolización es una técnica perfectamente aceptable y segura en AML renales sangrantes o con riesgo de sangrado que no puedan recibir inhibidores de mTOR.

En conclusión, aun en pacientes con ET que reciban terapia renal sustitutiva, se debe seguir realizando controles periódicos de sus riñones propios. En caso de observarse AML de tamaño superior a 3 cm se aconseja, si es factible, usar inhibidores de mTOR en pacientes trasplantados o con embolización renal o nefrectomía tanto en pacientes en diálisis como trasplantados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis.* 1983;2: 630-9.
- Martínez V, Comas J, Arcos E, Díaz JM, Muray S, Cabezuelo J, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: A 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol.* 2013;14:186.
- The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. 1994;77:881-94. *Cell.* Jun 17.
- Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science.* 1996;272:1339-42.
- Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997;277:805-8.
- Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993;75:1305-15.
- Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease—a contiguous gene syndrome. *Nat Genet.* 1994;8:328-32.
- Cabrera-Lopez C, Bullich G, Martí T, Catala V, Ballarín J, Bissler JJ, et al. Insight into response to mTOR inhibition when PKD1 and TSC2 are mutated. *BMC Med Genet.* 2015;16:39.
- Krymskaya VP. Tumour suppressors hamartin and tuberlin: Intracellular signalling. *Cell Signal.* 2003 Aug;15:729-39.
- Distefano G, Boca M, Rowe I, Wodarczyk C, Ma L, Piontek KB, et al. Polycystin-1 regulates extracellular signal-regulated kinase-dependent phosphorylation of tuberlin to control cell size through mTOR and its downstream effectors S6 K and 4EBP1. *Mol Cell Biol.* 2009;29:2359-71.
- Curatolo P, Mañá BL. Tuberous sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:323-31.
- Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* 2004;66:924-34.
- Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, Donnelly LF, Bissler JJ. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with

- tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jan;47:95-102.
14. Bissler JJ, Racadio J, Donnelly LF, Johnson ND. Reduction of postembolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:966-71.
 15. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: Extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;8.
 16. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:820-9.
 17. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nurnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:830-40.
 18. Jung Y, Irazabal MV, Chebib FT, Harris PC, Dean PG, Prieto M, et al. Volume regression of native polycystic kidneys after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;4.
 19. Cabrera LC, Marti T, Catala V, Torres F, Mateu S, Ballarin CJ, et al. Effects of rapamycin on angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *Nefrologia.* 2011;31:292-8.
 20. Cabrera-Lopez C, Marti T, Catala V, Torres F, Mateu S, Ballarin J, et al. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: A 2 years trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:87.
 21. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Mar 9;381:817-24.
 22. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, Sagalowsky A, Dimario FJ Jr, Miles D, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: Kidney angiomyolipomas and other tumors regress and other tumors regress and VEGF- D levels decrease. *PLoS One.* 2011;6:e23379.
 23. Budde K, Gaedeke J. Tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: focus on mTOR inhibition. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:276-83.

10.3 Nefropatía por MYH9.

Furlano M, Arlandis R, Venegas MDP, Novelli S, Crespi J, Bullich G, Ayasreh N, Remacha Á, Ruiz P, Lorente L, Ballarín J, Matamala A, Ars E, Torra R. Nefrologia, 2019 Mar-Apr; 39(2):133-140. doi: 10.1016/j.nefro.2018.08.008. PMID: 30471777



Revisión

Nefropatía asociada a mutación del gen MYH9

Mónica Furlano^{a,b,c}, Rosa Arlandis^d, María del Prado Venegas^e, Silvana Novelli^f,
Jaume Crespi^g, Gemma Bullich^h, Nadia Ayasreh^{b,c,h}, Ángel Remacha^f, Patricia Ruiz^h,
Laura Lorente^h, José Ballarín^{b,c,i}, Anna Matamala^j, Elisabet Ars^{b,c,h} y Roser Torra^{a,b,c,*}

^a Enfermedades Renales Hereditarias, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^b Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, REDinREN, Instituto de Investigación Carlos III, Barcelona, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España

^e Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, Barcelona, España

^f Servicio de Hematología, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, Barcelona, España

^g Servicio de Oftalmología, Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, Barcelona, España

^h Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Fundació Puigvert, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^j Servicio de Enfermería, Fundació Puigvert, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2019

Aceptado el 16 de agosto de 2019

On-line el 11 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Nefropatía MYH9

Hipoacusia

Trombocitopenia

Síndrome de Alport

Síndrome de Epstein

Anomalía de May-Hegglin

Síndrome de Sebastián

RESUMEN

Las enfermedades relacionadas con mutaciones del gen MYH9 son un grupo de patologías genéticas raras. Su herencia sigue un patrón autosómico dominante en donde el gen MYH9 codifica la cadena pesada de la miosina IIA no muscular que se expresa en diferentes tejidos pero especialmente en los podocitos y en las células mesangiales. Este trastorno se caracteriza por la presencia de macrotrombocitopenia-inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal-hipoacusia y cataratas en edad juvenil o adulta. Describimos el caso de una mujer de 18 años-de raza caucásica-diagnosticada inicialmente de púrpura trombocitopénica idiopática. Tras una detallada historia familiar y el desarrollo de síntomas clínicos posteriores con afectación renal e hipoacusia- se le realizó un estudio genético que nos permitió el diagnóstico de nefropatía asociada a la mutación en el gen MYH9. Este caso destaca el retraso del diagnóstico y la utilidad del estudio genético en pacientes con enfermedades muy poco frecuentes. Se procede a la revisión de la enfermedad en este artículo.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España. S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

MYH9 Associated nephropathy

ABSTRACT

MYH9 related diseases are caused by mutations in the MYH9 gene and constitute a rare group of genetic entities. Its inheritance follows an autosomal dominant pattern. The MYH9

Keywords:

MYH9: nephropathy

* Autor para correspondencia

Correo electrónico: rtorra@fundacio-puigvert.es (R. Torra)

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.08.016>

11 22-7: : 60 © 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España. S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Hearing loss
Thrombocytopenia
Alport syndrome
Epstein syndrome
May-Hegglin anomaly

gene- encodes the nonmuscle myosin heavy chain IIA- expressed in different tissues and especially in podocytes and mesangial cells. The disorder is characterized by the presence of macrothrombocytopenia- leukocyte inclusions and a variable risk of developing renal failure- hearing loss and early-onset cataracts. We describe the case of a 18-year-old Caucasian woman- diagnosed initially with idiopathic thrombocytopenic purpura. After a detailed family history and the appearance of renal involvement and hearing loss- genetic testing allowed to make the diagnosis of nephropathy associated with MYH9 mutation. This case is an example of the delayed diagnosis of uncommon diseases and highlights the usefulness of genetic testing. A review of the disease is provided.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades relacionadas con mutaciones del gen MYH9 son un grupo de patologías genéticas ultrarraras que se caracterizan por la presencia de macrotrombocitopenia- inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal- hipoacusia y cataratas en edad juvenil o adulta.² El Registro italiano para enfermedades asociadas a mutaciones en el gen MYH9 incluye 216 individuos afectados- lo que indica que la prevalencia del trastorno en Italia es de al menos 4/2.111.¹¹ Debido a que las formas leves se descubren incidentalmente y las formas graves a menudo se diagnostican erróneamente- quizás la prevalencia real sea más alta.¹

Se transmite a partir de una herencia autosómica dominante- es decir que el alelo mutado es dominante sobre el normal y es suficiente una sola copia mutada para que se exprese la enfermedad- pudiendo afectar con igual probabilidad a varones y mujeres.⁶ Por lo tanto- cada individuo afecto tiene una probabilidad del 61% de transmitir la enfermedad a su descendencia.⁴

Evolución histórica

El grupo de enfermedades causadas por mutación en el gen MYH9 se agrupaban en cuatro síndromes caracterizados por presentar macrotrombocitopenia asociada a otras enfermedades.⁴⁻⁶ Históricamente estos síndromes se correspondían con⁴⁻⁶:

- Anomalia de May-Heggliné
- Síndrome de Fechtneré
- Síndrome de Epsteiné
- Síndrome de Sebastiané

Tanto el síndrome de Epstein como el de Fechtner- en los que la afectación renal está presente- habían sido considerados clásicamente como variantes del síndrome de Alport.⁷ Por otra parte- el síndrome de Sebastian y la anomalía de May-Hegglin se presentan sin afectación renal- manifestándose únicamente por la presencia de inclusiones leucocitarias y afectación ocular o auditiva.⁸

Estos cuatro trastornos- caracterizados por trombocitopenia con plaquetas gigantes- se clasificaron en función de los aspectos morfológicos de los cuerpos tipo Döhle y las diferentes combinaciones de las otras manifestaciones

de mutación en MYH9; pérdida de la audición- nefropatía glomerular y cataratas.⁹ Sin embargo- debido a que el fenotipo de una persona con una variante patogénica en MYH9 a menudo evoluciona con el tiempo- el cuadro clínico de un individuo puede cambiar con el tiempo según la aparición de un nuevo hallazgo.¹⁰ Además- los cuatro síndromes no definen todas las manifestaciones posibles derivadas de las variantes patogénicas heterocigotas en MYH9.⁹ Finalmente- los miembros de la misma familia pueden tener diferentes fenotipos y recibir diferentes diagnósticos dentro del espectro de enfermedades asociadas a mutaciones en el gen MYH9.⁹ Por estas razones- las patologías asociadas a MYH9 han sido propuestas como una nueva entidad nosológica que incluye a todos los individuos con variantes patogénicas heterocigotas en MYH9 independientemente del aspecto de los neutrófilos y el fenotipo clínico.⁸ Los 5 síndromes históricamente conocidos- son entidades genéticamente distintas al síndrome de Alport que era el principal diagnóstico diferencial.⁹

Por otra parte- los avances en la secuenciación masiva de genes- han permitido en estos últimos años el análisis de diferentes variantes a nivel intrónico e incluso polimorfismos o haplotipos de riesgo en MYH9- relacionados con la glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática- la nefropatía hipertensiva y la enfermedad renal crónica terminal tanto en diabéticos como no diabéticos.¹¹⁻²² En España- el estudio EPIRCE demostró que alrededor del 21% de la población presenta algún grado de enfermedad renal crónica²¹⁻²⁵ y para profundizar en el estudio de las posibles causas genéticas de cronicidad- Tavira et al.²⁶ mediante el estudio español RENASTUR demostró cierta asociación entre el polimorfismo rs4861571 de MYH9 y el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.²⁶ Apoyando estos resultados- en un estudio de casos y controles- se ha descrito la asociación del polimorfismo rs4861571 de MYH9 en pacientes con hipertensión arterial y enfermedad renal crónica en China.²⁷ En modelos animales con variantes en MYH9 que alteran la estructura del citoesqueleto del podocito- también se ha observado que el estímulo con agentes secundarios como fármacos nefrotóxicos (óxorrubicina y adriamicina)@ infección por HIV e hipertensión arterial favorecen el deterioro de función renal y la aparición de albuminuria.²⁸⁻³⁰

Patogenia

MYH9 es un gen constituido por 51 exones- localizado en el cromosoma 11q y codifica para la cadena *nonmuscle myosin*

heavy chain IIA (NMMHC IIA) es esta proteína forma parte de la superfamilia de las proteínas motoras- presentes en todas las células eucariotas- y tiene importantes funciones en la estabilización del citoesqueleto. Se trata de una enzima hexamérica con dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que presentan un dominio N-terminal y un dominio C-terminal.¹ La NMMHC IIA mutada no se expresa en las plaquetas y se agrega en los leucocitos- lo cual da lugar a la presencia de inclusiones leucocitarias que son características en esta enfermedad. La formación de macroplaquetas podría explicarse por una producción precoz y ectópica de plaquetas en el intersticio de la médula ósea. En estudios realizados con megacariocitos de ratones- se considera que esto podría deberse a una alteración en la vía Rho-associated kinase-myosin light chain (Rho-ROCK-MLC) de la trombopoyesis regulada por la NMMHC IIA.^{1,2,41}

Al mismo tiempo- como las cadenas pesadas de miosina se expresan en los podocitos y en las células mesangiales del glomerulo- se justifica la presencia de proteinuria y la evolución a enfermedad renal crónica en los pacientes afectados.^{2,28}

Características clínicas de las patologías asociadas a mutaciones en el gen MYH9

- a) Manifestaciones relacionadas con la trombocitopenia;
 - Hematomas frecuentes
 - Sangrado excesivo tras medidas de hemostasia útrurgias mayores o menores- tratamiento con antiagregantes plaquetarios.⁴
- b) Hipoacusia neurosensorial. Puede aparecer entre la 2ª y 7ª década de la vida.^{1,5,16}
- c) Afectación ocular; cataratas de aparición precoz úcurren en edad temprana o media y son detectadas con lámpara de hendidura.^{7,18}

Afectación renal; se ha observado en el 41% de los pacientes con mutaciones en este gen. Se caracteriza por proteinuria de inicio temprano- con o sin microhematuria- y rápida progresión a enfermedad renal crónica. La nefropatía asociada a mutación del gen MYH9- habitualmente progresa a enfermedad renal crónica terminal alrededor de los 41 años- aunque también se han detectado casos de edad más avanzada.^{2,25,16}

Antecedentes familiares con patrón de herencia autosómica dominante. La ausencia de un historial familiar de enfermedad relacionada con mutaciones en MYH9 no excluye el diagnóstico. La expresión clínica en los familiares afectados puede ser muy variable.

Alteraciones analíticas y al microscopio

- Trombocitopenia.
- El frotis de sangre periférica demuestra al microscopio; plaquetas grandes údiámetro medio de plaquetas(4-8 µm y 51% de plaquetas con diámetro(4- µm) o cuerpos tipo Döhle en el citoplasma de los neutrófilos. Cabe destacar que los cuerpos tipo Döhle están presentes en el 51-65% de los pacientes con mutaciones en MYH9.¹
- La inmunofluorescencia de un frotis de sangre periférica demuestra agregados de proteína MYH9 típicos en el citoplasma de los neutrófilos.^{5-41,42} Es importante destacar- que

en los neutrófilos de individuos no afectados- la proteína MYH9 está distribuida uniformemente.

- Elevación de los niveles de creatinina- indicando la progresión a insuficiencia renal y riesgo de enfermedad renal terminal.
- Elevación crónica de transaminasas.⁴¹
- Análisis de orina; proteinuria y microhematuria. La proteinuria es el signo más temprano de afectación renal.⁴⁴⁻⁴⁶

Diagnóstico genético

Si la sospecha clínica es muy alta- se puede realizar el análisis del gen MYH9 o la utilización de un panel de genes- que además nos permite hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías clínicamente similares.⁴⁷

Correlaciones fenotipo-genotipo

La identificación de la variante patogénica MYH9 específica de la familia puede ayudar a evaluar el riesgo de desarrollar las manifestaciones clínicas no congénitas de la enfermedad.

Los individuos afectados con variantes patogénicas que implican el dominio principal de la proteína MYH9 tienen trombocitopenia más grave en comparación con aquellos con variantes patogénicas que afectan el dominio de los extremos. El riesgo de desarrollar daño renal- pérdida de la audición y catarata también depende de la variante patogénica MYH9 específica.

- La sustitución pAsp251 5His se asocia a un riesgo intermedio o alto de desarrollar manifestaciones no congénitas de la enfermedad. La mayoría de las personas afectadas con la variante pAsp251 5His desarrollan enfermedad renal antes de los 71 años. La mayoría de los pacientes afectados por esta variante desarrollarán hipoacusia dentro de los 71 años y el riesgo de cataratas es mayor que en aquellos con otros genotipos.
- Las sustituciones pAsp251 5Asn y pGlu2652Lys- así como las variantes patogénicas nonsense o frameshift- se asocian con bajo riesgo de desarrollar manifestaciones no congénitas de la enfermedad. En individuos con estas variantes patogénicas- la trombocitopenia generalmente sigue siendo la única manifestación de la enfermedad a lo largo de la vida.⁴⁸

Diagnóstico diferencial

La ausencia de trombocitopenia en otros miembros de la familia no excluye la presencia de mutación en MYH9 porque la frecuencia de variantes de novo es alta. Ú6% de los probandos.⁴⁹

El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta las formas adquiridas y congénitas de trombocitopenia- así como las nefropatías relacionadas con el colágeno IV;

- a) Trombocitopenia adquirida. Diferenciar MYH9 de formas adquiridas de trombocitopenia puede ser difícil y varios individuos con enfermedad por MYH9 han sido diagnosticados erróneamente con púrpura trombocitopénica idiopática úPTI) úautoinmune. Esto condujo a la

administración de tratamientos fármacos inmunosupresores y esplenectomía que son ineficaces en individuos con esta enfermedad. Cuando no hay un antecedente familiar de trombocitopenia, la evaluación de la extensión de sangre periférica es una herramienta simple y efectiva para distinguir a los individuos con enfermedad por MYH9 de aquellos con PTI, ya que las plaquetas son significativamente más grandes en personas con enfermedad MYH9 que en aquellos con PTI. En particular, un diámetro medio de plaquetas ($4-8 \mu\text{m}$) distingue MYH9 de PTI con un 67% de sensibilidad y un 68% de especificidad. De lo contrario, una proporción de plaquetas con un diámetro ($4- \mu\text{m}$) aproximadamente la mitad de un glóbulo rojo superior al 51% diferencia a MYH9 de la PTI con un 66% de sensibilidad y un 68% de especificidad⁴.

b) Trombocitopenias congénitas⁵¹;

- Síndrome de Bernard-Soulier (BSS) (MIM 142111)
- Síndrome de plaquetas grises (MIM 24: 1: 1)
- Citopenia ligada a X relacionada con mutaciones en el gen GATA1.
- Trombocitopenias asociadas a mutaciones en los genes MPL y MECOM.

c) Nefropatías relacionadas con el colágeno IV, incluidas las formas ligadas a X y autosómicas dominantes y recesivas del síndrome de Alport. El espectro de la enfermedad de Alport es muy amplio; algunos pacientes con herencia autosómica dominante pueden presentar solamente hematuria microscópica persistente, que rara vez progresa a insuficiencia renal. En cambio, los pacientes con síndrome de Alport ligado a X o herencia recesiva, presentan hematuria, proteinuria, insuficiencia renal progresiva y enfermedad renal terminal. También presentan anomalías extrarrenales, incluida la pérdida auditiva neurosensorial progresiva (generalmente presente al final de la niñez o principios de la adolescencia), lenticono anterior, maculopatía vesicular endotelial corneal y erosión corneal recurrente. Los defectos plaquetarios no se han descrito en la enfermedad de Alport. Por lo tanto, cuando una nefropatía se asocia con macrotrombocitopenia, se debe tener en cuenta patologías relacionadas con mutaciones en el gen MYH9⁶.

El diagnóstico diferencial con el síndrome de Alport resulta difícil frecuentemente, pues ambas entidades pueden presentarse como una enfermedad glomerular hereditaria con proteinuria, insuficiencia renal progresiva e hipoacusia bilateral neurosensorial. La trombocitopenia nos dirigirá el diagnóstico hacia una enfermedad por MYH9.

Tratamiento y prevención

a) Alteraciones hematológicas

- Medidas locales (compresión, cauterización, aplicación de gasas con ácido tranexámico) son el tratamiento de primera línea para el sangrado mucocutáneo y a menudo son suficientes para controlar el sangrado leve o moderado.
- Transfusiones de plaquetas
- El trombotopagén interactúa con la trombosina humana induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea.

Se ha descrito que este fármaco oral aumentaba los recuentos de plaquetas y suprimía la tendencia hemorrágica en la mayoría de los casos de pacientes con mutaciones en MYH9⁵²⁻⁵¹.

- Antifibrinolíticos: Algunos autores recomiendan la administración sistémica de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexámico o epsilon-aminocaproico, para tratar el sangrado mucocutáneo leve o moderado¹¹.
- La desmopresina como profilaxis acorta el tiempo de sangrado en ciertas cirugías de pacientes con enfermedad por MYH9. Como no todos los individuos responden al tratamiento, se recomienda una dosis de prueba para identificar a aquellos que se beneficiarán de este tratamiento en la prevención de hemorragias al realizar procedimientos invasivos o en futuros episodios de hemorragia⁴⁸⁻⁵⁴.
- b) Hipoacusia: La utilización de implantes cocleares en pacientes con hipoacusia grave mejora las habilidades de comunicación verbal gracias a la restauración de la audición⁵⁵⁻⁵⁷.
- c) Afectación ocular: La cirugía de cataratas mejora la opacidad de la lente.
- d) Afectación renal
 - La proteinuria suele mejorar mediante el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona⁵⁸.
 - La diálisis o el trasplante renal son el tratamiento para aquellos pacientes con insuficiencia renal terminal.
- e) Afectación hepática: La elevación de las enzimas hepáticas no requiere ningún tratamiento específico.
- f) Mujeres en edad reproductiva
 - Los anticonceptivos orales son efectivos para prevenir o controlar la menorragia; sin embargo, aumentan el riesgo de trombosis, que también se ha descrito en individuos con mutaciones en el gen MYH9. Por lo tanto, debe considerarse el equilibrio entre los riesgos y beneficios asociados con el uso de anticonceptivos orales⁴.
 - Los partos deben manejarse como en mujeres con otras formas de trombocitopenia. Las mujeres embarazadas cuya trombocitopenia y antecedentes hemorrágicos antes del embarazo son más graves, tendrán una mayor incidencia de sangrado relacionado con el parto. En los partos vaginales en mujeres con trombocitopenia grave, habrá que considerar un mayor riesgo de hemorragia intracraneal neonatal⁴.
- g) Consejo genético: La herencia es de transmisión autosómica dominante, por lo tanto cada individuo tiene el 61% de probabilidades de transmitir la enfermedad a su descendencia. El diagnóstico prenatal y el diagnóstico preimplantacional son posibles, siempre y cuando se conozca previamente la mutación en el gen MYH9 en el progenitor.

Experiencia con una paciente con mutación en MYH9

Una mujer de 18 años había sido diagnosticada de trombocitopenia durante la infancia en el contexto de diátesis hemorrágica. Al diagnóstico presentaba plaquetas entre 4×10^9 y 21×10^9 con hemorragias frecuentes. Inicialmente se orientó como una púrpura trombocitopénica idiopática. Se inició

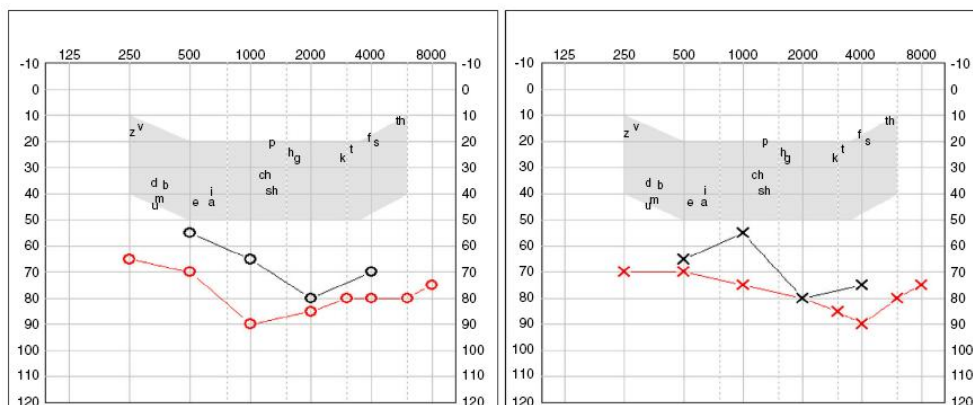


Figura 1 – Pérdida auditiva bilateral progresiva.

tratamiento con glucocorticoides y gammaglobulina endovenosa sin mejoría en el recuento plaquetar.

A los 6 años del diagnóstico se realizó esplenectomía sin éxito terapéutico para mejorar la trombocitopenia. Ante la trombocitopenia persistente se realizó un estudio de sangre periférica observando macrodismorfia plaquetar (plaquetas gigantes con trastornos en la granulación) serie roja con hemáties dismórficos con presencia de cuerpos de Howell-Jolly probablemente atribuibles a la asplenia y ausencia de alteraciones en la serie blanca.

Como presentaba hemorragias frecuentes y anemia se precisó tratamiento continuo con hierro oral y transfusiones plaquetarias en cada acto quirúrgico.

A los 5 años fue diagnosticada de hipoacusia neurosensorial bilateral. La pérdida auditiva progresó lentamente utilizando audífonos bilaterales hasta que a los 17 años fue derivada a un centro especializado y se colocó un implante coclear en el oído izquierdo. Los resultados logaudiométricos postimplante coclear resultaron excelentes (figs 2-4). En el estudio preoperatorio se realizó una valoración del riesgo

de sangrado mediante tromboelastograma que resultó ser normal a pesar de la trombocitopenia. La extensión de sangre evidenció plaquetas de gran tamaño y anomalías en la granulación. No se observaron inclusiones citoplasmáticas en los neutrófilos (fig 5). El estudio oftalmológico fue normal.

Al mismo tiempo se objetivó un descenso de proteínas totales a 66 g/dl (VN 75-64), albúmina sérica a 18 g/dl (VN 45-56), proteinuria 1.8 g/dl 5 horas, creatinina 1.1 mg/dl y CKD-EPI 67 ml/min/1.73 m². Se remitió al Servicio de Nefrología por el cuadro de síndrome nefrótico con leves edemas en extremidades inferiores e hipercolesterolemia asociada. Debido al riesgo de sangrado por la trombocitopenia grave no se realizó biopsia renal y se inició tratamiento con lisinopril 6 mg/día.

Se revisó la historia familiar destacando que la madre también presentaba trombocitopenia idiopática aunque menos acentuada que en la paciente con recuentos plaquetarios entre 51-61 x 10⁹/L (VN 110-461 x 10⁹/L). También presentaba hipoacusia progresiva bilateral desde la infancia con



Figura 2 – Procesador externo e implante coclear.

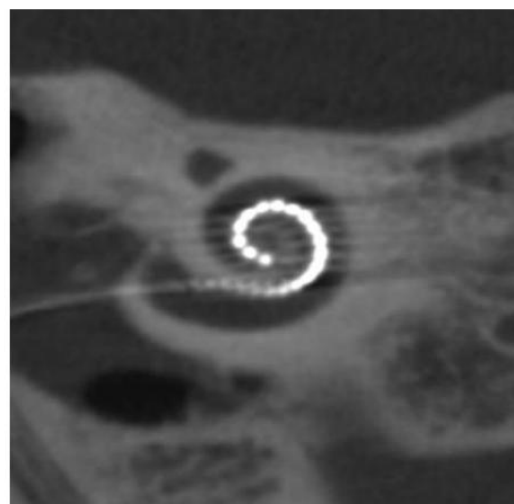


Figura 3 – Guías con electrodos dentro de la cóclea.

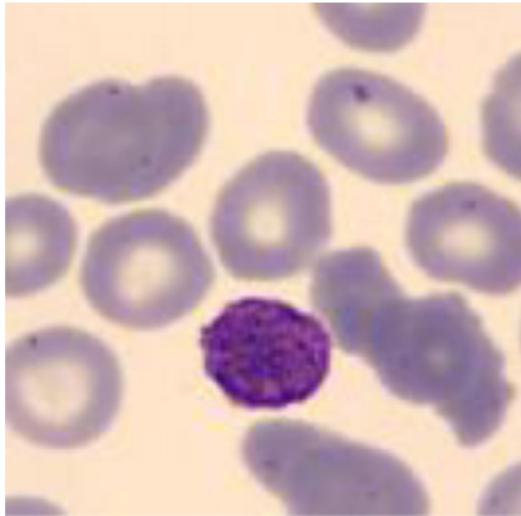


Figura 4 – Extensión de sangre periférica con macrodismorfia plaquetar.

utilización de audífonos bilaterales sin signos de nefropatía. Se confirmó la presencia de hipoacusia familiar- destacando afectación del bisabuelo- abuelo- tías abuelas y tía directa de rama materna. Ante la sospecha de enfermedad familiar- se realizó estudio genético mediante panel de 251 genes asociados a enfermedades renales.

Se identificó la variante c.68C>T (p.Ser7Leu) en el exón 1 del gen MYH9. Se trata de una variante «missense» que da lugar al cambio del aminoácido serina a leucina en el lugar 7 de la proteína miosina. El estudio genético secundario de la madre de 65 años reveló la misma variante genética (Fig. 6).

El análisis genético resulta de especial importancia en esta enfermedad- porque como se comentó anteriormente-

la existencia de una correlación genotipo-fenotipo puede ser relevante para el pronóstico. Autores como Pecci et al proponían que las mutaciones en el dominio N-terminal- se habían relacionado con una mayor incidencia de nefropatía- hipoacusia y trombocitopenia más grave respecto a las mutaciones del dominio C-terminal¹⁻⁵⁶. En nuestro caso- la paciente presentaba una mutación en el exón 1 del gen MYH9 (c.68C>T) determinando la sustitución en la proteína del aminoácido serina por leucina (p.Ser7Leu) en el dominio N-terminal. Sin embargo- aunque la localización de la mutación podría explicar la presentación clínica de la enfermedad- destaca la elevada variabilidad fenotípica que presentan individuos con la misma mutación- como es el caso de nuestra paciente que presenta una afectación clínica mucho más grave que la de su madre. Estudios de los mismos autores publicados posteriormente- sugieren que no todos los pacientes con mutaciones en el dominio N-terminal comparten el mismo pronóstico⁴⁸. Sin embargo- en el resto de los pacientes afectados se considera la influencia de factores ambientales o de variantes en otros genes adicionales que interaccionan con MYH9 para determinar la progresión de la enfermedad como parece ser nuestro caso- debido a la elevada variabilidad intrafamiliar.

A pesar de realizar correctamente el tratamiento con ramipril- la paciente presentó deterioro progresivo de la función renal- con aumento de proteinuria a 4-7 g/dl 5 h y descenso del filtrado glomerular a 50 ml/min/1.73 m² en el año siguiente al diagnóstico. En el momento actual la paciente se encuentra en seguimiento multidisciplinar con el objetivo de detectar la aparición de posibles complicaciones relacionadas con su enfermedad.

Este caso revela la importancia de realizar una exhaustiva anamnesis familiar- especialmente cuando existe alta sospecha de enfermedades familiares de baja prevalencia. Sería recomendable obtener una historia familiar detallada con especial énfasis en las manifestaciones clínicas renales- auditivas y oftalmológicas cuando evaluamos a un niño con trombocitopenia. Ante una trombocitopenia no filiada-

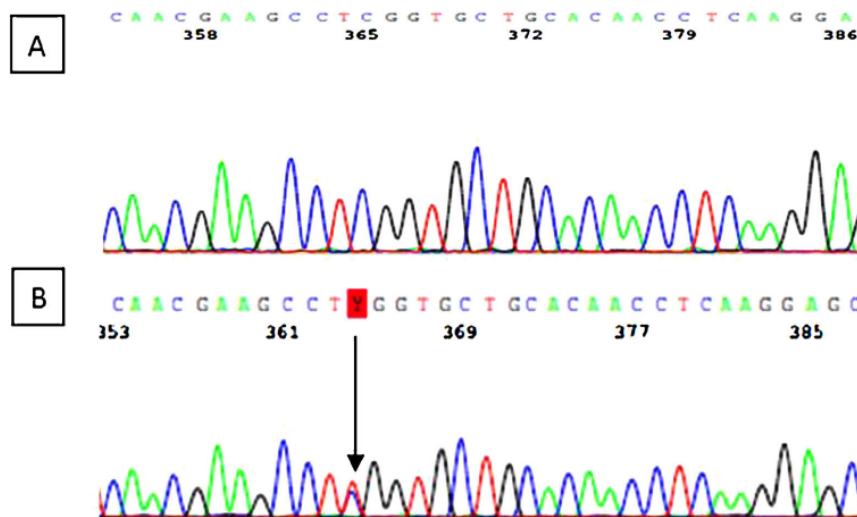


Figura 5 – Resultado del estudio genético con la variante c.287C>T (p.Ser96Leu) identificada en el exón 2 de la paciente B) comprado con un caso control A).

con historia familiar compatible- sería aconsejable la realización de un análisis de orina para descartar proteinuria y en caso de objetivarse- iniciar tratamiento temprano con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona- con el objetivo de enlentecer la progresión de la enfermedad renal⁵⁸

Conclusiones

El diagnóstico de pacientes con nefropatía asociada a mutaciones en MYH9 no es fácil- como es el caso de nuestra paciente- siendo una enfermedad genética ultrarrara e infradiagnosticada. La utilización del diagnóstico genético mediante paneles de genes es de especial relevancia ya que permite llegar a un diagnóstico personalizado- fidedigno y vitalicio- aún desconociendo la enfermedad previamente. Además- permite el diagnóstico secundario de otros miembros de la familia y ofrece al paciente la posibilidad de consejo genético ante el deseo gestacional.

Es necesario nuevas líneas de investigación en cuanto al rol del gen MYH9 en las enfermedades renales así como la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan mejorar el pronóstico de los individuos afectados.

Conceptos clave

- 2 La nefropatía por mutaciones en MYH9 presenta un patrón de herencia autosómico dominante.
- 3 Es un trastorno que se caracteriza por la presencia de macrocitopenia- hipoacusia- cataratas y nefropatía proteinúrica con un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal.
- 4 Se agrupan como con el nombre de enfermedades asociadas a MYH9 los grupos de patologías conocidas como; anomalía de May-Hegglin- síndrome de Fechtner- síndrome de Epstein y síndrome de Sebastian.
- 5 Existen algunos polimorfismos en MYH9 que están asociados a mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.
- 6 El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras causas de trombocitopenia y con las nefropatías del colágeno IV.
- 7 Cuando hay afectación renal con proteinuria- el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina podría enlentecer la evolución a enfermedad renal terminal.
- 8 Aunque la localización de la mutación podría explicar la presentación clínica de la enfermedad- destaca la elevada variabilidad genotipo-fenotipo que presentan individuos con la misma mutación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Ricard Pellejero- responsable de la Biblioteca de la Fundación Puigvert- por su asistencia en la búsqueda del material bibliográfico.

BIBLIOGRAFÍA

- 2 Arrondel C- Vodovar N- Knebelmann B- Grünfeld JP- Gubler MC- Antignac C- et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 11; 76-85.
- 3 Pecci A- Panza E- Pujol-Moix N- Klersy C- Di Bari F- Bozzi V- et al. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Hum Mutat* 31; 28.
- 4 Girolami A- Vettore S- Bonamigo E- Fabris F. Thrombotic events in MYH9 gene-related autosomal macrothrombocytopenias (May-Hegglin- Sebastian Fechtner and Epstein syndromes). *J Thromb Thrombolysis* 122; 585-86.
- 5 Savoia A- De RD- Panza E- Bozzi V- Scandellari R- Loffredo G- et al. Heavy chain myosin: related disease. MYH9-related neutrophil inclusions of myosin: as a pathognomonic sign of the disorder. *Thromb Haemostasis* 121; 7-41.
- 6 Savoia A- De RD- Pecci A. MYH9 gene mutations associated with bleeding. *Platelets* 128; 421-66.
- 7 Ghiggeri GM- Caridi G- Magrini U- Sessa A- Savoia A- Seri M- et al. Genetics- clinical and pathological features of glomerulonephritis associated with mutations of nonmuscle myosin IIA (Fechtner syndrome). *Am J Kidney Dis* 114; 215.
- 8 Seri M- Pecci A- Di BF- Cusano R- Savino M- Panza E- et al. MYH9-related disease; May-Hegglin anomaly- Sebastian syndrome- Fechtner syndrome- and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore)* 114; 14-26.
- 9 Kashtan CE- Segal Y. Genetic disorders of glomerular basement membranes. *Nephron Clin Pract* 122; 26.
- 10 Behar DM- Rosset S- Tzur S- Selig S- Yudkovsky G- Bercovici S- et al. African ancestry allelic variation at the MYH9 gene contributes to increased susceptibility to non-diabetic end-stage kidney disease in Hispanic Americans. *Hum Mol Genet* 121; 2627-86.
- 11 Cooke JN- Bostrom MA- Hicks PJ- Ng MC- Hellwege JN- Comeau ME- et al. Polymorphisms in MYH9 are associated with diabetic nephropathy in European Americans. *Nephrol Dial Transplant* 12; 2616-22.
- 12 Freedman BI- Hicks PJ- Bostrom MA- Cunningham ME- Liu Y- Divers J- et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int* 11; 847-56.
- 13 Otero A- Gayoso P- Garcia F- de Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population; results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 116; S27-31.
- 14 Otero A- De FA- Gayoso P- Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain; results of the EPIRCE study. *Nefrología* 121; 86-87.
- 15 Otero GA- Prol MP- Caride MJ- Nores JS- Novoa E- Melon CP- et al. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) in chronic kidney disease (CKD): the MYH9 myosin heavy chain gene in old and very elderly people. *Int Urol Nephrol* 126; 2514-66.
- 16 Távira B- Coto E- Gomez J- Tranche S- Miguélez K- Ortega F- et al. Association between a MYH9 polymorphism (rs4861571) and renal function in the Spanish RENASTUR cohort. *Genes* 124; 1; 84-76.
- 17 Liu L- Wang C- Mi Y- Liu D- Li L- Fan J- et al. Association of MYH9 Polymorphisms with Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease in China. *Kidney Blood Press Res* 127; 67-76.

- 286 Cechova S-Dong F-Chan F-Kelley MJ-Ruiz P-Le THéMYH: E2652K Mutation augments proteinuria and podocyte injury and migration*J Am Soc Nephrol* 126%: ;266-78é
- 266 Johnstone DB-Zhang J-George B-Léon C-Gachet C-Wong H-et aléPodocyte-specific deletion of Myh: encoding nonmuscle myosin heavy chain 1 A predisposes mice to glomerulopathy*Mol Cell Biol* 122%4; 271-81é
- 2: éJohnstone DB-Ikizler O-Zhang J-Holzman LBéBackground strain and the differential susceptibility of podocyte-specific deletion of Myh: on murine models of experimental glomerulosclerosis and HIV nephropathy*PLoS One* 124%e7864: é
- 116 Althaus K-Greinacher AéMYH- related platelet disorders; Strategies for management and diagnosis*Transfus Med Hemother* 121%4; 71-8é
- 126 Chen Y-Boukour S-Milloud R-Favier R-Sapoznik B-Schlegel N-et aléThe abnormal proplatelet formation in MYH: -related macrothrombocytopenia results from an increased actomyosin contractility and is rescued by myosin IIA inhibition*J Thromb Haemost* 124%2; 274-86é
- 116 Chen Z-Naveiras O-Balduini A-Mammoto A-Conti MA-Adelstein RS-et aléThe May-Hegglin anomaly gene MYH: is a negative regulator of platelet biogenesis modulated by the Rho-ROCK pathway*Blood* 118%21;282-: é
- 146 Pecci A-Panza E-De RD-Pujol-Moix N-Girotto G-Podda L-et alé MYH: related disease; four novel mutations of the tail domain of myosin-: correlating with a mild clinical phenotype*Eur J Haematol* 121%5; : 2-8é
- 156 Verver E-Pecci A-De RD-Ryhänen S-Barozzi S-Kunst H-et alé R816H mutation of MYH: is associated with MYH: -related disease and not only with non-syndromic deafness *DFNA28**Clin Genet* 126%6;66-: é
- 166 Verver EJ-Topsakal V-Kunst HP-Huygen PL-Heller PG-Pujol-Moix N-et aléNonmuscle myosin heavy chain 1Aéé mutation predicts severity and progression of sensorineural hearing loss in patients with MYH: -related disease*Ear Hear* 127%4;221-11é
- 176 Aoki T-Kunishima S-Yamashita Y-Minamitani K-Ota Sé Macrothrombocytopenia with congenital bilateral cataracts; A phenotype of MYH: disorder with exon 1 5 indel mutations*J Pediatr Hematol Oncol* 126%1;87-6é
- 186 Hao J-Kunishima S-Guo X-Hu R-Gao WéA large family with MYH: disorder caused by E2652K mutation suffering from serious kidney and hearing impairment and cataracts*Ann Hematol* 121 %2;2258-6é
- 166 Cyrus C-Al-Mueilo S-Vatte C-Chathoth S-Li YR-Qutub H-et aléAssessing known chronic kidney disease associated genetic variants in Saudi Arabian populations*BMC Nephrol* 126%: ;66é
- 1: éNoris P-Klersy C-Gresele P-Giona F-Giordano P-Minuz P-et alé Platelet size for distinguishing between inherited thrombocytopenias and immune thrombocytopenia; a multicentric-real life study*Br J Haematol* 124%7; 221-: é
- 416 Kunishima S-Matsushita T-Kojima T-Sako M-Kimura F-Jo EK-et aléImmunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH: disorders; association of subcellular localization with MYH: mutations*Lab Invest* 114%4;226-11 é
- 426 Pecci A-Bozzi V-Panza E-Barozzi S-Gruppi C-Seri M-et alé Mutations responsible for MYH: -related thrombocytopenia impair SDF-2-driven migration of megakaryoblastic cells*J Thromb Haemost* 122%17; 4-81é
- 416 Pecci A-Biino G-Fierro T-Bozzi V-Mezzasoma A-Noris P-et alé Alteration of liver enzymes is a feature of the MYH: -related disease syndrome*PLoS One* 121 %;e46: 67é
- 446 Chatterjee R-Hoffman M-Cliften P-Seshan S-Liapis H-Jain Sé Targeted exome sequencing integrated with clinicopathological information reveals novel and rare mutations in atypical-suspected and unknown cases of Alport syndrome or proteinuria*PLoS One* 124%e87471é
- 456 Miura K-Kurihara H-Horita S-Chikamoto H-Hattori M-Harita Y-et aléPodocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome-especially in focal segmental glomerulosclerosis*Nephrol Dial Transplant* 124%6; : 4-4114é
- 466 Oh T-Jung SH-Taek LK-Jo Kim H-Jun Kim H-Lee JH-et alé MYH: nephropathy*Kidney Res Clin Pract* 126%5; 64-7é
- 476 Bullich G-Domingo-Gallego A-Vargas I-Ruiz P-Lorente-Grandoso L-Furlano M-et aléA kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases*Kidney International* 126% 5; 474-482é
- 486 Pecci A-Klersy C-Gresele P-Lee KJ-De Rocco D-Bozzi V-et alé MYH: -related disease; a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations*Hum Mutat* 125%6; 47-58é
- 466 Balduini CL-Pecci A-Savoia AéRecent advances in the understanding and management of MYH: -related inherited thrombocytopenias*Br J Haematol* 122%65;272-85é
- 4: éNoris P-Biino G-Pecci A-Civaschi E-Savoia A-Seri M-et alé Platelet diameters in inherited thrombocytopenias; analysis of 487 patients with all known disorders*Blood* 125%15;e5-21é
- 516 Noris P-Pecci AéHereditary thrombocytopenias; a growing list of disorders*Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 128%128;466-: é
- 526 Favier R-Feriel J-Favier M-Denoyelle F-Martignetti JAéFirst successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH: -related thrombocytopenia*Pediatrics* 124%4; e8: 4-6é
- 516 Pecci A-Barozzi S-d'Amico S-Balduini CLéShort-term eltrombopag for surgical preparation of a patient with inherited thrombocytopenia deriving from MYH: mutation*J Thromb Haemost* 121 %18;2266-: é
- 546 Schlegel N-Bardet V-Kenet G-Muntean W-Zieger B-Nowak-Gottl UéDiagnostic and therapeutic considerations on inherited platelet disorders in neonates and children*Klin Padiatr* 121%1; 1: -25é
- 556 Canzi P-Pecci A-Manfrin M-Rebecchi E-Zaninetti C-Bozzi V-et aléSevere to profound deafness may be associated with MYH: -related disease; report of 5 patients*Acta Otorhinolaryngol Ital* 127%4;526-11 é
- 566 Nishiyama N-Kawano A-Kawaguchi S-Shirai K-Suzuki Mé Cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome*Auris Nasus Larynx* 124%1;51: -21 é
- 576 Pecci A-Verver EJ-Schlegel N-Canzi P-Boccio CM-Platokouki H-et aléCochlear implantation is safe and effective in patients with MYH: -related disease*Orphanet J Rare Dis* 125%; 211é
- 586 Pecci A-Granata A-Fiore CE-Balduini CLéRenin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH: mutations (Fechtner-Epstein syndrome)*Nephrol Dial Transplant* 116%4; 7: 1-1 é
- 566 Pecci A-Canobbio I-Balduini A-Stefanini L-Cisterna B-Marseglia C-et aléPathogenetic mechanisms of hematological abnormalities of patients with MYH: mutations*Hum Mol Genet* 116%5;427: -86é