

## 120 CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO DE ALTERACIONES HNF1B EN PACIENTES RENALES PROCEDENTES DE UNA COHORTE GALLEGA

E. SÁNCHEZ CAZORLA<sup>1</sup>, P. FORTES GONZÁLEZ<sup>2</sup>, A. URISARRI RUIZ DE CORTAZA<sup>2</sup>, M. GARCÍA MURIAS<sup>3</sup>, AM. BARCIA DE LA IGLESIA<sup>4</sup>, L. NÚÑEZ GONZÁLEZ<sup>5</sup>, N. CARRERA CACHAZA<sup>6</sup>, MA. GARCÍA GONZÁLEZ<sup>7</sup>

<sup>1</sup>NEFROCHUS, FIDIS (SANTIAGO DE COMPOSTELA), <sup>2</sup>PEDIATRÍA, CHUS (SANTIAGO DE COMPOSTELA)

**Antecedentes:** El gen HNF1B codifica un factor de transcripción crucial para el desarrollo prenatal y postnatal de múltiples órganos, incluidos los riñones, páncreas, hígado, intestinos y neuronas. Regula procesos biológicos clave como la nefrogénesis, el desarrollo de cilios primarios, la polaridad celular, las uniones estrechas, el transporte iónico y el metabolismo renal. Las variantes patogénicas en HNF1B alteran estas funciones, dando lugar a un amplio espectro de manifestaciones renales y extrarrenales. Los pacientes pueden clasificarse en tres grupos según la alteración genética que portan: microdelección 17q12, mutaciones puntuales truncantes y mutaciones puntuales tipo missense. Este estudio tiene como objetivo establecer correlaciones genotipo-fenotipo para variantes de HNF1B en una cohorte cerrada, predominantemente de Galicia (región del oeste de Europa con características geográficas, étnicas y de consanguinidad particulares que aumentan su valor genético).

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico que en el que se analizó una cohorte amplia y cerrada de pacientes con sospecha de enfermedades renales hereditarias. El análisis genético se realizó mediante secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés) y/o secuenciación de Sanger. Se seleccionaron 31 individuos (27 casos índice y 4 familiares) portadores de variantes en HNF1B, y se recopilaron y analizaron sus datos clínicos detallados.

**Resultados:** Entre los casos índice, el 55,5% presentaba la microdelección 17q12, el 18,52% mutaciones truncantes y el 25,93% mutaciones missense. Los pacientes presentaron principalmente una reducción del filtrado glomerular estimado, hiperuricemia, hipomagnesemia, anomalías ecográficas (principalmente quistes renales) y manifestaciones extrarrenales. Los portadores de la 17q12del mostraron un espectro extrarrenal más amplio. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, especialmente en relación con la sospecha clínica inicial (más frecuente en pacientes con 17q12del y truncantes), prevalencia de manifestaciones prenatales (mayor en variantes truncantes), presencia de quistes renales (más comunes en 17q12del y truncantes) e hipomagnesemia (predominante en portadores de 17q12del).

**Conclusión:** Este estudio resalta el impacto multisistémico amplio y variable de las variantes de HNF1B, estableciendo correlaciones entre determinados fenotipos y tipos específicos de variantes. También subraya la importancia del diagnóstico genético preciso para orientar el asesoramiento genético y el manejo clínico personalizado en función del tipo de mutación.

## 121 TERAPIA GÉNICA RENAL: IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE VECTORES BASADOS EN VIRUS ADENOSOCIADOS RECOMBINANTES CON TROPISMO RENAL

S. MILAGROS<sup>1</sup>, N. SANTANA<sup>1</sup>, M. BILBAO<sup>2</sup>, D. MOYA<sup>2</sup>, E. GARRETA<sup>3</sup>, N. MONTSERRAT<sup>4</sup>, M. MENDEZ<sup>5</sup>, N. ZABALETA<sup>6</sup>, G. GONZÁLEZ-ASEGUINOLAZA<sup>7</sup>, R. ALDABE<sup>8</sup>

<sup>1</sup>PROGRAMA DE TERAPIA GÉNICA DE ENFERMEDADES RARAS. CIMA UNAV (PAMPLONA/ESPAÑA); <sup>2</sup>PLURIPOTENCY FOR ORGAN REGENERATION. IBEC (BARCELONA/ESPAÑA)

La prevalencia de enfermedades monogénicas como causa de enfermedad renal crónica (ERC) es significativa. Hasta la fecha se han implicado aproximadamente 450 genes en el desarrollo de ERC. En cohortes pediátricas las enfermedades renales monogénicas representan cerca del 50% de las ERC mientras que en adultos la referencia es variable (5-30%). No obstante, se describe que cerca del 10% de adultos con ERC no seleccionados, tienen causas monogénicas. La terapia génica (TG) es una alternativa clínica real para pacientes con enfermedades de origen genético. La TG in vivo se basa en la administración directa del material genético terapéutico al tejido/órgano diana. Actualmente contamos con 28 tratamientos de terapia génica in vivo para diferentes indicaciones y con diferentes vehículos. El basado en el uso de virus adenosociados (AAV) recombinantes parece el más prometedor por su amplio tropismo tisular, su perfil de seguridad relativamente bueno y la versatilidad de sus procesos de fabricación. Sin embargo, el avance de la TG renal cuenta con serios desafíos como es la barrera de filtración glomerular, que impide el paso de la mayoría de los vectores de TG, incluidos los AAVs. Otro obstáculo importante es la limitada eficacia de los serotipos actuales de AAVs para transducir las células renales cuando son capaces de llegar a ellas.

Para abordar esta problemática, nuestro grupo ha explorado un método de administración alternativo, como es la administración retro- ureteral, que dirige los AAV directamente hacia el epitelio tubular renal. El primer paso ha consistido en la inoculación en el úterero de ratones de una librería de AAV con 85 variantes diferentes. La presencia de un código de barras, específico para cada una de ellas, presente en la secuencia del genoma viral nos ha permitido analizar mediante técnicas de NGS los riñones inoculados e identificar varios serotipos de AAV con alta capacidad de transducción renal en ratones. Sin embargo, experimentos similares en organoides renales humanos han revelado un perfil diferente de serotipos de AAVs. Hemos caracterizado individualmente la eficacia de transducción renal en ratones de dos de los serotipos identificados comprobando que son capaces de transducir células del epitelio renal desde el túbulo proximal hasta el túbulo colector. El tropismo renal de estos serotipos los hace buenos candidatos para el desarrollo de tratamientos de terapia génica para enfermedades como la poliquistosis autosómica dominante.

## 122 BÚSQUEDA DE LA CAUSA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD RENAL: PERSPECTIVA DE UNA CONSULTA DE NEFROPATÍAS HEREDITARIAS

MA. LINAREZ BREA<sup>1</sup>, L. PÉREZ JURADO<sup>2</sup>, E. MÁRQUEZ MOSQUERA<sup>3</sup>, F. BARBOSA PUIG<sup>4</sup>, E. RODRÍGUEZ GARCÍA<sup>5</sup>, M.J. PÉREZ-SAEZ<sup>6</sup>, S. COLLADO NIETO<sup>7</sup>, MA. LÓPEZ VILCHEZ<sup>8</sup>, M. CRESPO BARRIO<sup>9</sup>, L. SANS ATXER<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA, HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA), <sup>2</sup>GÉNICA, HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA), <sup>3</sup>PEDIATRÍA, HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA, HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA)

**Introducción:** Entre el 10% y el 30% de los adultos con Enfermedad Renal Crónica (ERC) presentan una enfermedad renal de origen genético. La aparición temprana de la enfermedad, ciertos fenotipos específicos o antecedentes familiares de enfermedad renal son factores que deberían hacer sospechar una causa genética subyacente.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo que analiza las características de los pacientes atendidos en una consulta de nefropatías hereditarias entre 2020 y 2024, así como los resultados de los estudios genéticos realizados durante ese periodo. Se evaluaron variables demográficas, clínicas y analíticas, además de la utilidad diagnóstica de las pruebas genéticas efectuadas.

**Resultados:** Se han realizado 130 estudios genéticos (71 casos índice; 59 estudios de segregación familiar). El fenotipo de los 71 casos índice estudiados fue: glomerular (36,6%), quístico (26,8%), intersticial (16,9%), tubular (11,3%), litiasis/nefrocalcinosis (5,6%), CAKUT (2,8%), angiomiolipomas (1,4%), tumores renales múltiples (1,4%). La edad media de los casos índice fue 37±17,6 años; 50,7% eran mujeres, 70% tenían antecedentes familiares de ERC y 25 (35%) se estudiaron en situación de ERCA/terapia renal sustitutiva (TRS). 43 (60,6%) pacientes obtuvieron un resultado positivo, siendo la mayor parte de ellos diagnosticados de PQRAD (15) o E. Alport (10) (tabla 1). La media de tiempo de retraso entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico fue de 12,5 años (con un máximo de 42 años de retraso). La mayor capacidad diagnóstica fue para el fenotipo quístico (88,2%) y el intersticial (75%). El 40% (10) de los pacientes en ERCA/TRS obtuvieron un diagnóstico genético de su ERC. El estudio de 59 familiares tras los 43 diagnósticos positivos, permitió el diagnóstico presintomático/certo de 22 (33,7%) de ellos.

**Conclusión:** En esta cohorte de pacientes con alta sospecha de ERC de origen genético y con heterogeneidad de fenotipos se ha logrado una elevada rentabilidad diagnóstica global. El estudio de segregación de familiares en riesgo ha permitido realizar diagnósticos precoces o presintomáticos reduciendo la odisea diagnóstica y facilitando el seguimiento.

Tabla 1. Diagnósticos genéticos obtenidos en los casos índice (n=43).

Fenotipo quístico	
PQRAD	15
PQRAR	1
Sdr. HANAC	1
Fenotipo glomerular	
Alport	6 (AD), 3(O), 1 (AR)
FyS	1
Fenotipo intersticial	
Nefronoptosis (NPHP1del)	3
Senior Loken	1
ADTKD	3
Fenotipo tumores renales múltiples	
BirHoggDubbe	1
Fenotipo angiomiolipomas	
Esclerosis Tuberosa	1
Fenotipo tubulopatía	
Gitelman	3
HFHN	1
Dent	1
Hiperocalcemia Primaria	1
PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante; PQRAR: poliquistosis renal autosómica recesiva; ADTKD: autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease; HFHN: Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis.	

## 123 IMPACTO CLÍNICO DEL ESTUDIO GENÉTICO EN ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS: MÁS ALLÁ DEL DIAGNÓSTICO

M. IRAOLA LEGARRA<sup>1</sup>, VJ. ESCUDERO SAIZ<sup>2</sup>, RA. ZOLEZZI<sup>3</sup>, M. MARTINEZ CHILLARÓN<sup>4</sup>, M. XIPELL FONT<sup>5</sup>, E. GUILLEN OLMOS<sup>6</sup>, LF. QUINTANA PORRAS<sup>7</sup>, MI. ALVAREZ MORA<sup>8</sup>, M. BLASCO PELICANO<sup>9</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA Y TRASPLANTE RENAL, HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (BARCELONA), <sup>2</sup>BIOQUÍMICA Y GENÉTICA MOLECULAR, HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA (BARCELONA)

**Introducción:** Las enfermedades renales hereditarias (ERH) son la quinta causa de enfermedad renal crónica (ERC) y representan aproximadamente el 10% de los casos en adultos con terapia de reemplazo renal. Las pruebas genéticas en pacientes con sospecha clínica permiten un diagnóstico definitivo, estimar el pronóstico, definir opciones terapéuticas y ofrecer asesoramiento familiar. El objetivo de este estudio es evaluar las consecuencias clínicas del análisis genético.

**Material y métodos:** Presentamos un estudio descriptivo de las pruebas genéticas realizadas entre 2019 y 2024 a pacientes con sospecha de enfermedad renal hereditaria (ERH) en el Hospital Clínic de Barcelona, utilizando secuenciación del exoma completo en muestras sanguíneas. Las patologías renales se clasificaron en las siguientes categorías: enfermedades quísticas, espectro del síndrome de Alport (ESA), complementopatías, enfermedades tubulointersticiales (TI), enfermedad renal crónica de etiología desconocida (CKDUE), podocitopatías y otras entidades misceláneas.

**Resultados:** Se incluyeron 259 pacientes (51,6% mujeres, edad media 44,7 ± 14,1 años), con antecedentes familiares en el 48,8%. La mayoría eran caucásicos (78,3%), seguidos de latinoamericanos (11,2%) y africanos (5,8%). Las principales sospechas clínicas fueron enfermedades quísticas (37,2%), complementopatías (16,7%) y espectro-Alport (15,5%). Se detectaron alteraciones genéticas en 139 pacientes (53,7%): 107 (77%) variantes patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP) y 32 (23%) de significado incierto (VUS). El mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo en enfermedades quísticas (70%), espectro-Alport (52,5%) y tubulopatías (26,7%). El 24,8% recibió asesoramiento por un genetista (16% de los P/LP). Se solicitaron estudios adicionales en el 17,7% y derivación a otros especialistas en el 5,4%. El 19,8% tuvo estudios en familiares, el 8% de ellos para evaluación de donantes vivos. Se modificó el tratamiento en el 18,5% de los casos: en el 10,4% se suspendió inmunosupresión o bloqueo del complemento y en el 6,2% se inició o mantuvo.

**Conclusiones:** Este estudio subraya la importancia del análisis genético para el diagnóstico, manejo y ajuste terapéutico de pacientes con sospecha de ERH, con un claro impacto en el manejo de enfermedades como las quísticas y el espectro-Alport. La realización de pruebas en familiares y la evaluación de donantes vivos refuerzan la utilidad del diagnóstico genético no solo para el paciente, sino también para su entorno familiar. Las modificaciones terapéuticas derivadas del análisis genético muestran cómo estas pruebas pueden tener implicaciones clínicas directas, lo que resalta la necesidad de integrarlas más en la práctica clínica.

**124 MEJORANDO LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA EN LAS ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS: LA IMPORTANCIA DE LAS BASES DE DATOS**L. FAYOS DE ARIZÓN<sup>1</sup>, R. LEÓN<sup>2</sup>, E. VIERA<sup>3</sup>, M. FURLANO<sup>4</sup>, P. ARANGO<sup>5</sup>, V. LÓPEZ<sup>6</sup>, A. PERERA<sup>7</sup>, R. TORRA<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA), <sup>2</sup>B2SLAB, INSTITUT DE RECERCA I INNOVACIÓ EN SALUT (IRIS), UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA (BARCELONA), <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA)**Introducción:** Las enfermedades renales hereditarias (ERH), principales responsables de enfermedad renal crónica de inicio temprano, continúan infradiagnosticadas. La inteligencia artificial (IA) podría suponer un cambio de paradigma; sin embargo, herramientas diagnósticas actuales basadas en ontologías tienen una adopción limitada, en parte por su escasa precisión describiendo este tipo de enfermedades. Este estudio evalúa el potencial de una base de datos especializada frente a ontologías existentes para mejorar la precisión diagnóstica.**Métodos:** Se desarrolló una base de datos a partir de la ontología MONDO, utilizando anotaciones de Human Phenotype Ontology (HPO). Más de 150 ERH y miles de anotaciones HPO fueron revisadas y refinadas por nefrólogos junto con expertos internacionales, en un proceso de fenotipado profundo (caracterización clínica detallada). Se realizó un estudio piloto con 341 pacientes con 12 ERH confirmadas genéticamente (síndrome de Alport (AD, AR, XL), ADTKD (MUC1, UMOD), HNF1B, Fabry, Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa, poliquistosis autosómica recesiva y nefronoptosis). Se recogieron datos clínicos expresados en HPO. La base de datos se comparó con MONDO utilizando tres herramientas de similitud fenotípica (Phenomizer, Phrank y Phen2Disease). Se aplicaron pruebas de permutación pareada y Mann-Whitney para evaluar diferencias iniciales, además de un modelo de efectos mixtos para controlar sesgos. La priorización diagnóstica se evaluó mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon y la métrica Discounted Cumulative Gain (DCG).**Resultados:** La base de datos especializada mostró una alineación más precisa con los fenotipos reales en las tres herramientas. Las puntuaciones medias de similitud aumentaron significativamente: Phenomizer de 0.574 a 0.674 (p=0.01), Phrank de 28.11 a 34.79 (p<0.001) y Phen2Disease de 0.844 a 1.017 (p=0.007). El modelo de efectos mixtos confirmó la mejora tras ajustar por sesgos (p=0.01, p<0.001 y p=0.007, respectivamente). La priorización diagnóstica también mejoró: aciertos en primera posición pasaron de 18% a 42% con Phenomizer, 18% a 38% con Phrank y 20% a 52% con Phen2Disease. Las puntuaciones DCG fueron superiores con la base de datos especializada (0.651 vs. 0.577-Phenomizer, 0.628 vs. 0.555-Phrank, 0.730 vs. 0.597-Phen2Disease), reflejando una mejor clasificación de los diagnósticos correctos. La prueba de Wilcoxon reveló diferencias significativas en Phrank (p=0.037) y Phen2Disease (p<0.001), y un efecto moderado en Phenomizer (p=0.066).**Conclusión:** Estos resultados destacan el valor de una ontología mejorada para aumentar la precisión diagnóstica en las ERH. Una base de datos de alta calidad y específica del dominio podría representar un avance clave en el desarrollo de herramientas diagnósticas basadas en IA, con el potencial de mejorar el diagnóstico clínico de las ERH en un futuro próximo.**125 EXPLORANDO MARCADORES PRONÓSTICOS EN POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE**J.J. ALVAREZ-SALTOS<sup>1</sup>, AM. MERINO-RIBAS<sup>1</sup>, AF. FUMAGALLI<sup>2</sup>, SV. VALENTI<sup>1</sup>, AV. VALLMAJO<sup>1</sup>, LG. GARCÍA-CANTALEJO<sup>1</sup>, JM. FERNÁNDEZ REAL<sup>3</sup>, NM. MARTÍN ALEMANY<sup>1</sup>, YA. ACOSTA BAPTISTA<sup>1</sup>, JC. CALABIA MARTÍNEZ<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARI DR JOSEP TRUETA (GIRONA/ESPAÑA), <sup>2</sup>DIABETES, ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. HOSPITAL UNIVERSITARI DR JOSEP TRUETA (GIRONA/ESPAÑA)**Introducción:** La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la nefropatía hereditaria más frecuente. Algunos factores se han asociado con peor pronóstico: gen causante (PKD1>PKD2), tipo de mutación PKD1, género (masculino>femenino), obesidad, sal, volumen renal total (VRT). El VRT podría estar asociado con afectación vascular intraparenquimatosa. El mejor método para estimar VRT es la resonancia magnética (RMN). El análisis genético y la RMN son técnicas costosas. Un aumento en el índice de resistencia renal (IR) estimado mediante ecografía, refleja afectación de la vascularización intrarenal y se ha relacionado con un descenso del filtrado glomerular (FG) en algunas nefropatías. El microbioma intestinal no se ha estudiado en PQRAD. Nuestro objetivo es explorar el microbioma intestinal y el IR en PQRAD e investigar su link con algunos marcadores pronósticos (gen causal, género, obesidad, VRT).**Métodos:** Se realiza un estudio observacional incluyendo pacientes con PQRAD. Se recogen datos clínicos, demográficos y analíticos. Se realiza estudio genético y se estiman el VRT (RMN) y el IR (ecografía). El perfil microbiano se obtiene mediante Shotgun.**Resultados:** Se incluyen 50 pacientes con edad mediana 44,5 años. Los varones presentan mayores VRT (1786.8 vs 943). VRT se correlaciona positivamente con IR e índice de masa corporal (IMC) se correlaciona inversamente con FG y 1.25dihidroxitamina. IMC se correlaciona positivamente con hemoglobina e inversamente con 1.25dihidroxitamina y FG. En el análisis multivariante, VRT, FG, y género son predictores independientes del IR. Se compara el perfil microbiano según FG ajustado por edad, género e IMC. Se observa mayor prevalencia de especies del filo Actinomycetota en FG≥60ml/min/1.73m2 y mayor prevalencia de especies de los filos Bacteroidota y Bacillota en FG<60ml/min/1.73m2. Los perfiles taxonómicos comparando pacientes con IR<0.65 con IR≥0.65 son distintos a nivel de especies, observando predominancia del género Streptococcus en el grupo con IR≥0.65. Analizando IR como variable continua, se confirma aumento en Streptococcus conforme IR aumenta. Se asocian valores de IR más elevados con incremento en Pseudomonadota y Thermodesulfobacteriota, e IR más bajos con incremento en Bacteroidota. Comparando los perfiles taxonómicos según la presencia de mutaciones en PKD1 o PKD2, se observa en grupo PKD1 un incremento en Actinomycetota, Bacteroidota, Bacillales y Veionella.**Conclusiones:** VRT, FG y género son predictores independientes del IR en PQRAD, lo que podría implicar un link con afectación macro y microvascular. Algunos grupos microbianos específicos se han asociado con marcadores pronósticos conocidos. Se podría explorar el rol de estos grupos como potenciales biomarcadores.**126 APROVECHAMIENTO DEL PROCESAMIENTO DE LENGUAJE NATURAL (NLP) COMO HERRAMIENTA DE IA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS, ENFOCADO EN EL SÍNDROME DE ALPORT**E. VIERA<sup>1</sup>, G. DE MAEZTU<sup>2</sup>, L. FAYOS<sup>1</sup>, M. PILCO<sup>1</sup>, M. FURLANO<sup>1</sup>, R. TORRA<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA, ESPAÑA), <sup>2</sup>IOMED (BARCELONA, ESPAÑA)**Introducción:** Las enfermedades renales hereditarias (ERH) pueden representar hasta un 30% de las causas de Enfermedad Renal Crónica y suelen estar infradiagnosticadas. Su detección precoz es fundamental para facilitar las intervenciones oportunas en las ERH.

Human Phenotype Ontology (HPO) es una descripción fenotípica detallada de las enfermedades minoritarias, que busca facilitar su diagnóstico. La descripción existente en HPO de las ERH es poco precisa, lo que impedía su utilización en herramientas de Inteligencia Artificial (IA), por lo que se realizó una revisión de todas las ERH, se reclasificaron y se modificaron los términos HPO para cada una de ellas.

El objetivo de este estudio es identificar potenciales pacientes con enfermedades renales hereditarias (ERH) mediante Procesamiento de Lenguaje Natural (PLN) y otras herramientas de IA aplicadas a los registros médicos electrónicos (RME). Se realizó una extracción automatizada de términos HPO, validando su utilidad clínica en el Síndrome de Alport, que posee un fenotipo bien establecido.

**Material y método:** Se estandarizaron los RME al modelo OMOP CDM (modelo de datos común diseñado para estandarizar la estructura y el contenido de los datos clínicos y administrativos en diferentes sistemas de salud), permitiendo el análisis interoperable de los datos. Usando técnicas de PLN, se extrajeron términos HPO compatibles con el Síndrome de Alport de todos los pacientes visitados por nefrología de nuestro centro. Se identificaron 267 pacientes ya diagnosticados y 45.382 con fenotipos compatibles con los términos HPO del Síndrome de Alport. A través de métodos como similitud vectorial, clustering, reducción de dimensionalidad y enfoques basados en grafos, se identificaron patrones fenotípicos y posibles casos no diagnosticados. De estos, 50 candidatos fueron seleccionados para evaluación genética en un centro especializado. Paralelamente, se evaluó la herramienta de IA para validar su precisión.**Resultados:** El modelo de PLN logró una precisión del 78,3% y un F1 del 83,3% en la extracción de los términos HPO, lo que permitió identificar pacientes potenciales no diagnosticados de Síndrome de Alport para corroborar con estudio genético.**Conclusiones:** El estudio demuestra el potencial del PLN para identificar términos HPO en los RME. Sin embargo, se observaron retos de exhaustividad y variabilidad de los datos. Aunque es eficaz para la identificación de pacientes con un posible síndrome de Alport, la metodología requiere una mayor optimización y ampliación a otros tipos de HKD.**127 TUBULOPATÍAS HEREDITARIAS: ANÁLISIS GENÉTICO Y SEGUIMIENTO CLÍNICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE GITELMAN Y SÍNDROME DE BARTTER**L. NÚÑEZ GONZÁLEZ<sup>1</sup>, A. URISARRI RUIZ DE CORTÁZAR<sup>2</sup>, M. GIL CALVO<sup>3</sup>, A. BARCIA DE LA IGLESIA<sup>1</sup>, R. MARTÍNEZ PULLERIO<sup>1</sup>, E. SÁNCHEZ-CAZORLA<sup>1</sup>, N. CARRERA CACHAZA<sup>1</sup>, M. GARCÍA GONZÁLEZ<sup>1</sup>, M. GARCÍA MURIAS<sup>1</sup><sup>1</sup>INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA- GENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES RENALES, SANTIAGO DE COMPOSTELA, 2.RICORS 2040 (KIDNEY DISEASE), ISCIII, SANTIAGO DE COMPOSTELA. FUNDACIÓN PÚBLICA GALEGA INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA/ ESPAÑA), <sup>3</sup>PEDIATRÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA/ ESPAÑA)**Introducción:** Las tubulopatías hereditarias son trastornos genéticos que afectan a las proteínas transportadoras del túbulo renal, alterando la homeostasis y provocando síntomas tanto renales como extrarrenales.

El síndrome de Gitelman (SG) y el síndrome de Bartter (SB) son enfermedades monogénicas con características clínicas similares, como hipopotasemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, hiporeninismo e hiperaldosteronismo secundario debido a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Dado este solapamiento clínico, los estudios genéticos son fundamentales para establecer un diagnóstico diferencial. El SG está causado por variantes patogénicas en el gen SLC12A3 y el SB está causado por variantes patogénicas en los genes CLCNKA, CLCNKB, BSNB, KCNJ1, SLC12A1 y MAGED2.

A pesar de su relevancia clínica, los SG y SB siguen siendo poco conocidos, y existen escasos estudios poblacionales sobre el pronóstico y seguimiento a largo plazo de los pacientes.

**Métodos:** Se analizó una cohorte de pacientes con sospecha clínica de SG y SB mediante técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (NGS). Se utilizaron paneles de genes asociados a tubulopatías, entre los que se encuentran los genes asociados a SG y SB, y análisis de exomas. La evaluación clínica se realizó en el momento del diagnóstico, y se están llevando a cabo controles periódicos para monitorizar la evolución de la enfermedad, con especial atención a los requerimientos terapéuticos.**Resultados:** Se identificaron 39 pacientes con variantes patogénicas (P) probablemente patogénicas (PP) en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen SLC12A3 asociado a SG, 9 pacientes con variantes P/PP en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes asociados a SB, y 5 pacientes que presentaban simultáneamente variantes P/PP en el gen SLC12A3 y en alguno de los genes asociados a SB. Algunos portadores heterocigotos de variantes P/PP asociadas a SG presentaron síntomas clínicos. Al momento del diagnóstico, el potasio fue el parámetro clínico más alterado, con una mediana de 3.1 mEq/L. Se observó una notable variabilidad fenotípica, desde las formas leves hasta los casos más severos, lo que sugiere posibles diferencias en el pronóstico clínico en función del tratamiento recibido.**Conclusiones:** Aunque el síndrome de Gitelman suele considerarse asintomático y el síndrome de Bartter de mayor gravedad, ambos síndromes suelen estar infradiagnosticados o mal interpretados clínicamente. Esto resalta la importancia del diagnóstico genético, una evaluación pronóstica adecuada y un seguimiento continuo de los pacientes para optimizar el manejo clínico y las estrategias terapéuticas.

## 128 CARACTERIZACIÓN GENÉTICA Y BIOQUÍMICA DE PORTADORES MONOALÉLICOS EN HIPOURICEMIA RENAL HEREDITARIA: NUEVOS UMBRALES PARA UN DIAGNÓSTICO MÁS PRECISO

N. CARRERA CACHAZA<sup>1</sup>, A. URISARRI RUIZ DE CORTAZA<sup>2</sup>, P. FORTES GONZÁLEZ<sup>3</sup>, M. GARCÍA MURIAS<sup>4</sup>, AM. BARCIA DE LA IGLESIA<sup>5</sup>, B. TEMES ÁLVAREZ<sup>6</sup>, E. SÁNCHEZ CAZORLA<sup>7</sup>, M. GARCÍA GONZÁLEZ<sup>8</sup>

<sup>1</sup>INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA- GENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES RENALES, SANTIAGO DE COMPOSTELA, 2.RICORS 2040 (KIDNEY DISEASE), ISCIII, SANTIAGO DE COMPOSTELA. FUNDACIÓN PÚBLICA GALEGA INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA), <sup>3</sup>PEDIATRÍA. CHUS (SANTIAGO DE COMPOSTELA), <sup>4</sup>NEFROLOGÍA. CHUOU (OURENSE)

**Introducción:** La hipouricemia renal hereditaria (RHUC) es un trastorno genético caracterizado por una reabsorción defectuosa del ácido úrico (AU) en el túbulo proximal renal, lo que provoca una pérdida crónica de AU y niveles bajos de AU sérico (SUA). Se asocia a mutaciones patogénicas en los genes SLC22A12 y SLC2A9. Aunque frecuentemente asintomática, puede causar nefrolitiasis, daño renal agudo o enfermedad renal crónica. Los umbrales diagnósticos actuales (SUA 10%) excluyen casos con hipouricemia leve (2<SUA10%) relacionados con mutaciones monoalélicas, que también podrían tener consecuencias clínicas.

**Material y métodos:** A partir de nuestra cohorte general de pacientes con sospecha de enfermedad renal hereditaria remitidos para diagnóstico genético, identificamos aquellos con sospecha clínica de RHUC (cohorte "RHUC-probandos"). Tras detectar posibles mutaciones causales (DCM), reclutamos familiares (cohorte "FAMILIARES") para análisis de cosegregación. Para detectar casos no diagnosticados, revisamos la cohorte renal completa en busca de individuos sin sospecha de RHUC que portaran alguna DCM encontrada en los probandos (cohorte "RENAL"). Aplicamos la misma estrategia a una cohorte independiente con otras enfermedades genéticas no renales (cohorte "NO-RENAL"). Se recopilaron datos clínicos y bioquímicos para evaluar correlaciones genotipo-fenotipo y el impacto de portar 0, 1 o 2 mutaciones patogénicas en los niveles de SUA y FEUA. Todos los participantes dieron su consentimiento informado.

**Resultados:** Se identificaron 21 probandos con sospecha de RHUC, de los cuales 15 eran portadores de DCM (rendimiento diagnóstico: 71%; 3 bialélicos, 12 monoalélicos). Se detectaron 10 mutaciones distintas, incluidas 3 no previamente asociadas a RHUC. De los 12 familiares reclutados (de 4 probandos-RHUC), 7 eran portadores monoalélicos y 5 no portadores. Tras revisión de la cohorte renal y general y la cohorte no renal general, detectamos 9 y 49 portadores monoalélicos, respectivamente (formando las cohortes RENAL y NO RENAL), todos sin sospecha de hipouricemia. Se obtuvieron datos bioquímicos de 20/21 RHUC-probandos, 12/12 familiares, 5/9 RENAL y ninguno de la cohorte NO-RENAL. Los tres probandos bialélicos presentaron SUA **Conclusiones:** Nuestros hallazgos se alinean con la idea de que la hipouricemia leve suele asociarse a mutaciones monoalélicas en RHUC, más que a variación normal en la población, lo que refuerza la necesidad de revisar los umbrales diagnósticos ante su posible implicación clínica.

## 129 EFECTO DE LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS SOBRE EL VOLUMEN HEPÁTICO EN MUJERES CON PQRAD Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

A. TINOCO<sup>1</sup>, D. TOSO<sup>2</sup>, J. HERNÁNDEZ<sup>3</sup>, A. POLO<sup>4</sup>, O. MARTINEZ<sup>5</sup>, B. CUYÁS<sup>6</sup>, LL. GUIRADO<sup>7</sup>, E. ARS<sup>8</sup>, R. TORRA<sup>9</sup>, M. FURLANO<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT. INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (BARCELONA, ESPAÑA); <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA, ESPAÑA); <sup>3</sup>RADIOLOGÍA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA, ESPAÑA); <sup>4</sup>REPRODUCCIÓN ASISTIDA. HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (BARCELONA, ESPAÑA); <sup>5</sup>REPRODUCCIÓN ASISTIDA. FUNDACIÓ PUIGVERT (BARCELONA, ESPAÑA); <sup>6</sup>HEPATOLOGÍA. HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (BARCELONA, ESPAÑA)

**Introducción:** La enfermedad hepática poliquística (EHP) es la manifestación extrarrenal más frecuente de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), pudiendo causar hepatomegalia y diversas complicaciones.

Su progresión está influenciada por la edad, el volumen renal total (VRT) y las hormonas sexuales femeninas, especialmente los estrógenos.

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP), que permite seleccionar embriones no afectados para su implantación, requiere estimulación hormonal ovárica y podría impactar negativamente en el hígado de mujeres con PQRAD.

Este estudio analiza las características clínicas, genéticas, reproductivas y hepáticas de mujeres con PQRAD que realizan DGP.

**Metodología:** Estudio retrospectivo en mujeres con PQRAD que eligieron DGP entre 2016-2024 en la Fundació Puigvert-Hospital de Sant Pau. Se recopilaron datos clínicos, analíticos, genéticos y radiológicos de resonancia magnética (RM) abdominal para evaluar la afectación hepatorenal.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, 22 mujeres con PQRAD escogieron realizar DGP; 18 contaban con RM abdominal previa al DGP. La edad media fue 32 años (DE:±4), 72% (16/22) presentaba hipertensión y 77% (17/22) eran nulíparas.

El 86% (19/22) presentaba enfermedad renal crónica (ERC) G1 y 14% G2, con una media de filtrado glomerular de 100.8 ml/min/m<sup>2</sup> (DE: ±15).

El 77% presentaba variantes patogénicas en PKD1 y el 23% en PKD2.

Hasta la fecha, 73% (16/22) han realizado al menos un ciclo de DGP. El 50% (8/16) logró un nacimiento vivo. El 27% (6/22) continúa en evaluación.

Antes de iniciar DGP, el 83% (15/18) presentaba un VRT Clase Mayo entre 1C-1E. El volumen hepático total (VHT) medio fue 1,072 ml, y el 44% presentó un VHT >1,000 ml (grado 2 de EHP). Los pacientes con VHT >1,000ml mostraron mayor IMC, mayor prevalencia de hipertensión (P=0.05), utilización de anticonceptivos hormonales, embarazos previos y mayor VRT.

La fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamil transferasa (GGT) fueron más elevadas en el grupo con VHT >1,000 ml, (P=0.045). No se observaron diferencias entre el genotipo y la gravedad de la EHP.

Una paciente presentó ruptura de un quiste hepático.

**Conclusiones:** Hasta el 44% de mujeres con PQRAD que reciben tratamiento hormonal para DGP presentan EHP grado 2; sin complicaciones significativas durante el seguimiento.

Un VHT elevado se asocia a mayor VRT, hipertensión y exposición hormonal previa. La FA y GGT podrían considerarse marcadores indirectos de afectación hepática.

Estos hallazgos apoyan la necesidad de una evaluación hepática mediante RM, en mujeres con PQRAD candidatas a DGP, especialmente si existen factores de riesgo clínico o bioquímico.

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

L. MARTÍN JIMENEZ<sup>1</sup>, E. MATA LLANA<sup>2</sup>, E. LUNA<sup>3</sup>, T. GIRALDO<sup>4</sup>, E. MORENO<sup>5</sup>, J. VILLA<sup>6</sup>, NR. ROBLES<sup>7</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ (BADAJOZ)

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

**Diseño y métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Se registraron las entradas en estudio V KDIGO/tratamiento renal sustitutivo registradas entre los pacientes seguidos en consulta por poliquistosis renal del adulto. Se han incluido 72 pacientes atendidos en la consulta de nuestro hospital, de ellos el 56 eran varones. La edad media era 43,3±12,9 años. La mediana de seguimiento ha sido 6 años. Se ha calculado el FG previsto según la calculadora de la Clínica Mayo (<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification>) y se ha comparado con el FG real en pacientes tratados (n = 32) y no tratados con tolvaptan (n = 40) a las dosis recomendadas y con respuesta adecuada en la osmolalidad de orina. Se han excluido los pacientes que hubieran recibido menos de un año de tratamiento.

**Resultados:** Un paciente del grupo no tratado y 6 del tratado iniciaron tratamiento renal sustitutivo. El FG basal era 89,1±28,4 en el grupo no tratado con tolvaptan y 64,8±26,5 ml/min en el grupo tratado (p < 0,001, T de Student). El FG previsto por fórmula de Mayo era respectivamente 73,1±28,3 y 41,1±28,3 ml/min (p < 0,001, T de Student). El FG real era 77,5±30,7 en el grupo sin tratamiento y 38,8±35,1 en el grupo tratado (p < 0,001, T de Student). En los pacientes no tratados, la diferencia era significativa (P 0 0,042, T de Student), sin embargo, la diferencia no era significativa en los que recibieron tolvaptan (p = 0,491, T de Student), es más el FG real era inferior al previsto.

**Conclusiones:** Comparando el FG previsto y el FG real no se aprecia ningún efecto beneficioso del uso de tolvaptan en nuestros pacientes. No obstante, vistas las diferencias significativas entre ambos parámetros en el grupo no tratado podemos pensar que la fórmula de Mayo no sea suficientemente ajustada. Puesto que el número de pacientes es escaso, sería recomendable realizar un estudio más amplio para confirmar nuestros resultados.

## 131 EFICIENCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES CON MICROHEMATURIA EN LA CONSULTA DE NEFROLOGÍA GENERAL DE UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

MJ. CASTRO VILANOVA<sup>1</sup>, M. GARCÍA MURIAS<sup>2</sup>, N. CARRERA CACHAZA<sup>3</sup>, J. SANTOS NORES<sup>4</sup>, O. CONDE RIVERA<sup>5</sup>, DF. PAZMIÑO ZAMBRANO<sup>6</sup>, LM. CUIÑA BARJA<sup>7</sup>, E. NOVOVA FERNANDEZ<sup>8</sup>, MA. GARCÍA-GONZÁLEZ<sup>9</sup>, E. PELAEZ PEREZ<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. CHU PONTEVEDRA (PONTEVEDRA); <sup>2</sup>LABORATORIO DE GENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES RENALES. NEFROCHUS (SANTIAGO DE COMPOSTELA)

La microhematuria es un motivo de consulta frecuente en Nefrología. Una de sus posibles etiologías son las nefropatías del Colágeno tipo IV, cuyo diagnóstico está aumentando gracias a una mayor disponibilidad de los estudios genéticos. Actualmente se consideran la segunda enfermedad renal hereditaria más frecuente tras la poliquistosis renal autosómica dominante y el diagnóstico mediante estudio genético elimina los riesgos derivados de la biopsia renal.

**Objetivo:** Evaluar si es eficiente pedir un estudio genético en pacientes adultos con microhematuria en nuestra Consulta.

**Material y método:** Pacientes adultos con microhematuria evaluados en nuestro centro entre octubre de 2017 y noviembre de 2024 a los que, tras descartar otras causas de la misma, se les solicitó estudio genético. Analizamos características demográficas, antecedentes familiares de enfermedad renal, presencia de otras manifestaciones (HTA, proteinuria o quistes), tipo de estudio genético y su resultado (presencia o no de mutaciones que justifiquen patología renal y tipo de mutación).

**Resultados:** Solicitamos estudio genético a 101 pacientes (58 mujeres). Edad media 48,5 ± 12,2 años (18-78 años). El 32,7 % tenían antecedentes familiares de enfermedad renal, el 58 % HTA, el 36% algún grado de proteinuria, el 22% algún grado de insuficiencia renal (3 en tratamiento renal sustitutivo) y el 7 % quistes renales.

Los estudios genéticos solicitados fueron un panel de enfermedades renales glomerulares (76%), un panel enfermedades renales hereditarias (12%) o un panel enfermedades del colágeno (11%).

En 46 pacientes el estudio fue negativo y en 27 no concluyente (variantes de significado incierto o mutaciones AR en heterocigosis que por sí solas no justifican patología). En 28 pacientes (27,7%) evidenció mutaciones que sí podrían justificar las manifestaciones renales. Las más frecuentes fueron en genes COL4A3 (12 pacientes), COL4A4 (10 pacientes), COL4A5 (2 pacientes), GLA (2 pacientes mujeres), 1 CFH y 1 CFH-FANCA.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, presencia de HTA, insuficiencia renal, proteinuria o quistes entre los pacientes con estudio positivo, negativo e inconcluso. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la presencia de antecedentes familiares de enfermedad renal: 57% de los pacientes positivos, 19,6% en los negativos y 29,6% en los no concluyentes (p < 0,05).

**Conclusiones:** Detectamos mutaciones patogénicas en el 27,7 % de los pacientes adultos con microhematuria, sobre todo relacionadas con enfermedades del colágeno tipo IV, siendo más probable si existe algún antecedente familiar de enfermedad renal. El estudio genético se muestra como una herramienta eficiente para el diagnóstico de estos pacientes.

**132 DE LA HIPOCALCEMIA MATERNA AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO: UN CASO DE SÍNDROME DE BARAKAT**RS. ESCALANTE<sup>1</sup>, V. LÓPEZ-BÁEZ<sup>1</sup>, P. ARANGO SANCHO<sup>1</sup>, AC. AGUILAR RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, O. FERRA NETO<sup>1</sup>, Y. LÓPEZ ESPINOZA<sup>1</sup>, PB. ÁLVAREZ ZABALA<sup>1</sup>, Y. CALZADA BAÑOS<sup>1</sup>, E. FORTES MARIN<sup>1</sup>, A. MADRID ARIS<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA, ESPAÑA)

**Introducción:** El síndrome de hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y enfermedad renal (HDR) también conocido como síndrome de Barakat, es una enfermedad genética rara de herencia autosómica dominante. Causada por mutaciones en el gen GATA3 ubicado en el cromosoma 10p14-10p15 (codifica un factor de transcripción crucial para el desarrollo de las glándulas paratiroides, el sistema auditivo y los riñones). Se caracteriza por la presencia de hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y displasia renal.

**Materia y método:** Describir un caso clínico familiar con diagnóstico de síndrome HDR, resaltando la importancia del reconocimiento de esta entidad en el contexto de antecedentes familiares y hallazgos clínicos sugestivos.

**Resultados:** Padres consanguíneos, en la que la madre tiene antecedentes de hipocalcemia filial. La familia está conformada por tres hijos, dos de los cuales presentan manifestaciones compatibles con el síndrome HDR: Primer hijo varón de 9 años, exprematuro, con antecedente de hipocalcemia neonatal manifestada con crisis convulsivas. Actualmente, con diagnóstico de hipoparatiroidismo en tratamiento, hipoacusia neurosensorial moderada bilateral y displasia renal caracterizada por quistes renales bilaterales y función renal conservada. El estudio genético reveló una mutación en heterocigosis en el gen GATA3, de herencia materna. Segunda hija es una niña de 4 años con diagnóstico de hipoparatiroidismo en tratamiento, hipoacusia neurosensorial bilateral, portadora de audífonos y displasia renal caracterizada por un quiste único en el riñón derecho, función renal conservada. Tercer hijo varón de 2 años sin manifestaciones clínicas hasta el momento.

**Conclusiones:** El síndrome HDR es una enfermedad rara que debe sospecharse en pacientes con hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y alteraciones renales. El diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos clínicos, estudios bioquímicos y pruebas genéticas. Debido a su baja prevalencia, el reconocimiento temprano es fundamental para un manejo adecuado y la prevención de complicaciones. En este caso, el antecedente materno de hipocalcemia y la presentación clínica en dos de los tres hijos permitieron establecer el diagnóstico a través del estudio genético. A nivel renal, la progresión de la displasia puede provocar un deterioro progresivo de la función renal (en algunos casos puede evolucionar hacia una enfermedad renal crónica). Además, los pacientes presentan mayor riesgo de infecciones urinarias e hipertensión secundaria. Un diagnóstico precoz permite medidas preventivas, como el monitoreo regular de la función renal, la presión arterial y las alteraciones hidroelectrolíticas. El manejo multidisciplinario son fundamentales para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

**133 CUANDO HNF1B NO LO EXPLICA TODO**RS. ESCALANTE<sup>1</sup>, V. LÓPEZ-BÁEZ<sup>1</sup>, Y. LÓPEZ ESPINOZA<sup>1</sup>, P. ARANGO SANCHO<sup>1</sup>, AC. AGUILAR RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, O. FERRA NETO<sup>1</sup>, E. FORTES MARIN<sup>1</sup>, Y. CALZADA BAÑOS<sup>1</sup>, PB. ÁLVAREZ ZABALA<sup>1</sup>, A. MADRID ARIS<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA, ESPAÑA)

**Introducción:** Las anomalías congénitas del riñón y tracto urinario (CAKUT) representan una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia. De etiología heterogénea, con significativo componente genético. Entre los genes involucrados, PBX1 (pre-B-cell leukemia homeobox1) ha sido recientemente asociado; se trata de un factor de transcripción esencial en el desarrollo embrionario, involucrado en la diferenciación y morfogénesis de diversos órganos, incluyendo el riñón, el sistema nervioso central y el corazón.

**Materia y método:** Describir el caso de un paciente con ERC en el contexto CAKUT y trastorno del neurodesarrollo, con hallazgo genético de variante de significado incierto en heterocigosis en el gen PBX1, y discutir su posible implicación en la patogénesis de la enfermedad.

**Resultados:** Varón exprematuro de 11 años con diagnóstico prenatal de ureterohidronefrosis bilateral. En el período posnatal, se identificó la presencia de válvula de uretra posterior (VUP) con reflujo vesicoureteral (RVU) bilateral de alto grado, intervenida a los 15 días de vida.

Posteriormente, presentó urosepsis por *Pseudomonas*, sin recurrencias infecciosas. Se realizó nefrectomía derecha debido a riñón atrófico afunccionante. En el seguimiento ecográfico, se observó una marcada hiperecogenicidad corticomedular progresiva del riñón único y proteinuria no nefrótica, que requirió manejo con antiproteínúrico (enalapril 0.15mg/kg/día). A los 6 años fue diagnosticado con trastorno del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Estudios genéticos confirmaron síndrome de X frágil, sin rasgos físicos característicos asociados. Actualmente ERC grado 2 A1 (GFR IDMS 72ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Ante la ERC en contexto de CAKUT y trastorno del neurodesarrollo, se amplió el estudio genético: en primera instancia se descartó síndrome de microdelección 17q12, posteriormente se reanalizó identificando una variante de significado incierto en el gen PBX1.

**Conclusiones:** PBX1 es un factor de transcripción clave en el desarrollo renal y neuronal. Su haploinsuficiencia se ha reportado en casos de CAKUT sindrómico, con manifestaciones como hipoplasia renal, anomalías cardiovasculares y alteraciones en el desarrollo neurológico. La presencia de una variante en PBX1 en nuestro paciente sugiere una posible contribución a su fenotipo, aunque su papel patogénico aún no está claramente establecido. La combinación de CAKUT, trastornos del neurodesarrollo y antecedentes de sepsis neonatal severa plantea un complejo escenario clínico y subraya la importancia del estudio genético en estos pacientes.

**134 RAQUITISMO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. PRESENTACIÓN INFRECIENTE DE UNA TUBULOPATÍA RARA**AC. AGUILAR RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, O. FERRA NETO<sup>1</sup>, RS. ESCALANTE<sup>1</sup>, PB. ÁLVAREZ ZABALA<sup>1</sup>, Y. LÓPEZ ESPINOZA<sup>1</sup>, E. FORTES MARIN<sup>1</sup>, V. LÓPEZ-BÁEZ<sup>1</sup>, Y. CALZADA BAÑOS<sup>1</sup>, A. MADRID ARIS<sup>1</sup>, P. ARANGO SANCHO<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU (BARCELONA, ESPAÑA)

**Introducción:** La hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis (HFHN) es un trastorno tubular muy raro, de herencia autosómico recesivo, causado por mutaciones en los genes CLDN16 y 19 (codifican claudina-16 y 19) que intervienen en el transporte paracelular del calcio y magnesio a través de las uniones estrechas del asa de Henle.

**Materia y método:** Ilustrar caso clínico de presentación infrecuente junto a enfermedad renal crónica (ERC) avanzada.

**Resultados:** Niña de 6 años, hija de padres consanguíneos que fue remitida por raquitismo severo y posible riñón en esponja medular. Presentaba retraso en el crecimiento, genu varu importante, marcha ansarina, ensanchamiento metafisario y frente prominente junto a raquitismo radiológico severo, asociado a hipocalcemia, fosforo y fosfatasa alcalina normal, calcitonina y calcitriol elevadas, planteándose inicialmente mutación en el receptor de vitamina-D (VDR). El estudio tubular mostró volumen% elevado, excreción fraccional de sodio, cloro, potasio y magnesio aumentados, descartándose inicialmente tubulopatía proximal asociadas a raquitismo (cistinosis nefropática, glucogenosis tipo I y XI, tirosinemia y acidosis tubular renal (ATR) distal). Estudio óseo con densitometría y FGF23 normal, persistiendo elevación de calcitriol y PTH junto a aumento progresivo de fosfatasa alcalina. Se objetivó proteinuria mixta con elevación de homocisteína en orina, hipercalcemia, disminución de la reabsorción tubular de fosfato y nefrocalcinosis. En espera del resultado genético, se inició tratamiento con calcio y vitamina-D, consiguiendo mejoría progresiva de las deformidades óseas. La función renal desde el inicio disminuida y oscilante en asociación a ingesta hídrica. Finalmente el estudio genético resultó negativo para la sospecha diagnóstica inicial de raquitismo vitamina-D dependiente tipo I y II. Durante el seguimiento ha presentado infecciones urinarias y aumento de riesgo litógeno/hipocitraturia junto a episodio de litiasis infecciosa expulsiva precisando aporte de citrato potásico, añadiéndose también aportes de magnesio oral por cifras bajas mantenidas. Ante estos nuevos hallazgos se amplía el estudio genético incluyendo genes asociados a Fanconi completo/incompleto objetivándose mutación en homocigosis en el gen CLDN16. Actualmente tiene una enfermedad renal crónica estadio 3a-b, con mejoría pondo-estatural y deformidades óseas, continuando con aportes de magnesio, calcio y citrato potásico, requiriendo mayor aportes ante descompensaciones hidroelectrolíticas durante procesos intercurrentes.

**Conclusiones:** La HFHN es una tubulopatía muy rara con 150-200 casos descritos, caracterizado por hipomagnesemia/hipermagnesuria, hipercalcemia y nefrocalcinosis/litiasis junto a poliuria e infecciones urinarias frecuentes. Cabe resaltar que únicamente 10% se presenta con raquitismo como en el caso descrito y/o con retraso en crecimiento. Su detección temprana (sospecha clínica/genética) será vital para brindar tratamiento adecuado, consejo genético y pronóstico renal por la evolución hacia la ERC (primeras dos décadas), relacionado directamente con la nefrocalcinosis intensa y progresiva, no así en otras tubulopatías: ATR, Bartter.

**135 ENFERMEDAD RENAL EN DOS FAMILIAS CON MUTACIÓN MITOCONDRIAL M.3243A>G: IMPORTANCIA DEL RECONOCIMIENTO CLÍNICO Y GENÉTICO**V. RUIZ GARCÍA<sup>1</sup>, X. GABALDÓ BARRIOS<sup>1</sup>, J. PELEGRÍN SÁNCHEZ MARÍN<sup>2</sup>, A. CALVO ESPINOLA<sup>1</sup>, HM. VILLAFUERTE LEDESMA<sup>1</sup>, PE. MEJÍA NAVAS<sup>1</sup>, LO. MAYOR FERRUZZOLA<sup>1</sup>, M. CÁRCEL PÉREZ<sup>1</sup>, L. ADALID LLANSÀ<sup>3</sup>, J. GARRO MARTÍNEZ<sup>3</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL U. DE TARRAGONA JOAN XXIII (TARRAGONA/ESPAÑA), <sup>2</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. HOSPITAL U. SANT JOAN DE REUS (REUS/ESPAÑA), <sup>3</sup>ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL U. DE TARRAGONA JOAN XXIII (TARRAGONA/ESPAÑA)

**Introducción:** Las enfermedades mitocondriales asociadas a la variante m.3243A>G en el gen MT-TL1 pueden manifestarse con un amplio espectro fenotípico, desde MIDD (diabetes y sordera materna) hasta MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios tipo ictus). La expresión clínica depende del grado de heteroplasmia, de su distribución tisular y del requerimiento energético de cada órgano, lo que dificulta el diagnóstico, incluso entre miembros de una misma familia.

**Materia y método:** Se estudiaron tres pacientes de dos familias no relacionadas con afectación renal y antecedentes compatibles con herencia materna. Se recogieron datos clínicos, familiares, genéticos y anatomopatológicos. En el caso índice 1 se realizó secuenciación masiva (panel Nephro Ref Global<sup>®</sup>) y exoma clínico con análisis bioinformático (criterios ACMG/ACGS). Además, se secuenció el ADN mitocondrial (ADNm) mediante long-PCR y secuenciación masiva, con umbral mínimo de heteroplasmia del 5%, cobertura mínima de 1000x y clasificación según bases específicas (Mitomap, MSeqDR, ClinVar). En el caso índice 2, se descartó Alport y Fabry por estudio genético de los genes implicados, antes de estudiar el ADNmt. En el último caso, se estudió exclusivamente el ADNmt.

**Resultados:** Familia 1: Varón de 38 años con proteinuria, función renal normal e hipoacusia desde los 33 años. Se identificó la variante m.3243A>G en el gen MT-TL1 en heteroplasmia (20,9%) en sangre. Su hermano, con hipoacusia precoz, fue trasplantado a los 30 años por enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSFS) en biopsia. La madre y la abuela materna presentaron hipoacusia precoz, diabetes, ictus y cardiopatía. Un tío materno tiene hipoacusia, sin afectación renal. El patrón es compatible con herencia materna. Familia 2: Mujer de 48 años con ERC, hipertensión arterial (HTA), proteinuria, microhematuria, miocardiopatía e hipoacusia neurosensorial. Biopsia renal inespecífica. Se identificó la misma variante en heteroplasmia (18,4%). Un hermano con ERC, diabetes y sordera tenía la misma variante en heteroplasmia (23%); otro falleció a los 40 años en diálisis con miocardiopatía, sin diagnóstico genético. La madre, con sordera, falleció joven por cardiopatía.

**Conclusiones:** La afectación renal con hipoacusia y agregación familiar materna debe hacer sospechar una enfermedad mitocondrial. El diagnóstico se basa en la historia familiar y el estudio genético, especialmente ante biopsias poco orientativas. Se diagnosticaron los casos como diabetes y sordera hereditarias maternas (MIDD). El diagnóstico precoz permite anticipar complicaciones y ofrecer asesoramiento genético. Ante la ausencia de tratamientos específicos eficaces, el enfoque debe ser sintomático y multidisciplinario.

**136 NECROSIS AVASCULAR DE LA CABEZA FEMORAL SECUNDARIA A TRATAMIENTO CON EVERÓLIMUS**

M. DE LARA GIL<sup>1</sup>, V. MARTÍNEZ JIMÉNEZ<sup>2</sup>, A. MARÍN MARQUÉS<sup>3</sup>, A. ALEDO OLTRA<sup>1</sup>, I. FERRER LOZANO<sup>1</sup>, M. LÓPEZ VIGUERAS<sup>4</sup>, PP. ORTUÑO LÓPEZ<sup>5</sup>, F. HADAD ARRASCUE<sup>6</sup>, AN. HERNÁNDEZ GONZÁLEZ<sup>7</sup>, JB. CABEZUELO ROMERO<sup>8</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DE LA ARIXACA (MURCIA/ESPAÑA)

**Introducción:** La esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno genético autosómico dominante causado por mutaciones en los genes TSC1 o TSC2, lo que lleva a la formación de tumores benignos en diversos órganos, incluidos cerebro, riñones, corazón y piel. El tratamiento farmacológico con everólimus, un inhibidor selectivo de la vía de mTOR, está aprobado para pacientes con angiomiolipomas renales y astrocitomas subependimarios. Sin embargo, este tratamiento puede estar asociado a efectos secundarios, como la necrosis avascular de cadera (NAC), un trastorno poco frecuente que afecta a la cabeza femoral, reduciendo el flujo sanguíneo y causando daño óseo.

**Material y método:** Paciente de 36 años, con diagnóstico de esclerosis tuberosa y antecedentes de angiomiolipomas renales bilaterales, tubérculos corticales, tumores subependimarios, rabdomiomas cardíacos, angiofibromas cutáneos, manchas café con leche, hipotiroidismo y diabetes tipo II. El paciente se encuentra institucionalizado por discapacidad intelectual. En marzo de 2021, comenzó tratamiento con everólimus debido a la presencia de angiomiolipomas renales de gran tamaño, con niveles plasmáticos bien controlados entre 5 y 15 ng/mL. A principios de 2023, presentó coxalgia, por lo que fue valorado por reumatología. Se realizó una resonancia magnética que diagnosticó osteonecrosis de cadera. El paciente estaba recibiendo múltiples tratamientos farmacológicos, incluidos metformina, atorvastatina, quetiapina, entre otros.

**Resultados:** Tras revisar las posibles causas de la necrosis avascular de cadera (NAC) en este paciente, se estableció una asociación con el uso de everólimus. Este fármaco posee un efecto antiangiogénico que reduce la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que puede alterar el flujo sanguíneo hacia los huesos y predisponer a la NAC. A pesar de la relación entre el everólimus y la necrosis avascular, la decisión fue mantener el tratamiento con dosis bajas (niveles de 4-5 ng/mL) para minimizar los riesgos, especialmente dada la posibilidad de sangrado de los angiomiolipomas renales. La intervención quirúrgica, como la colocación de una prótesis de cadera, se considera una opción de tratamiento definitiva.

**Conclusiones:**

- La necrosis avascular de cadera asociada a everólimus es un efecto secundario reconocido, probablemente relacionado con su acción antiangiogénica.
- Este caso destaca la importancia de monitorear de cerca los pacientes tratados con everólimus, especialmente aquellos con comorbilidades y condiciones que dificultan la expresión clínica, como la discapacidad intelectual.
- En situaciones de complicaciones como la NAC, es esencial un enfoque multidisciplinario para el manejo del tratamiento y la cirugía.

**137 UNA NEFROPATÍA POR IgA MUY FAMILIAR. A PROPÓSITO DE TRES CASOS**

RA. BERMEJO FERNÁNDEZ<sup>1</sup>, F. ALONSO GARCÍA<sup>1</sup>, A. XIMÉNEZ CARMONA<sup>1</sup>, M. CINTRA CABRERA<sup>1</sup>, WA. AGUILERA MORALES<sup>1</sup>, M. SALGUEIRA LAZO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HUVMACARENA (SEVILLA)

**Introducción:** La nefropatía por IgA es la enfermedad glomerular primaria más frecuente, pudiendo ser secundaria. El 5-8% tienen un familiar de primer o segundo grado afecto.

**CASO CLÍNICO 1 (PADRE):** Varón de 53 años hipertenso y dislipémico. Remitido a Nefrología en junio/2013 por hematuria persistente y proteinuria de 1gr/l, con filtrado glomerular (FG) de 70-65 ml/min/m<sup>2</sup>. A destacar, hijo con clínica similar.

La biopsia renal realizada en diciembre/2014 confirmó una glomerulonefritis mesangial IgA, con inmunofluorescencia positiva para IgA, IgG, IgM y C3. Inició espirinolactona y posteriormente ISGLT2, con FG estable y reducción de la proteinuria.

A raíz del resultado del estudio genético realizado a su hijo, se realizó en agosto/2023 estudio genético, objetivando la misma variante (c.1420C>T;p.R474\*) en el gen CFI.

**CASO CLÍNICO 2 (HIJO):** Varón de 27 años con HTA de reciente diagnóstico. Se deriva a Nefrología en julio/2014 por macrohematuria tras infecciones y proteinuria en torno a 1000mg/24h, con FG de 55-60 ml/min/m<sup>2</sup>.

Fue biopsiado en febrero/2015, confirmándose el diagnóstico de glomerulonefritis mesangial IgA, con inmunofluorescencia positiva para IgA, IgG y C3.

Inició tratamiento con IECAs, añadiendo posteriormente ISGLT2, con función renal estable durante años, aunque con aumento de proteinuria y hematuria intermitente. Dado antecedente familiar, se realiza estudio genético en 2023, revelando mutación patogénica en heterocigosis en CFI.

**CASO CLÍNICO 3 (TÍA PATERNA):** Mujer de 54 años con hipertensión y antecedente de litiasis renal. Seguida en Nefrología por proteinuria <0.5g/24h desde 2017, con función renal estable. Tras conocerse la historia clínica familiar, se le realizó estudio genético en 2023, detectándose la misma mutación en CFI. Sus hijos no presentaron dicha mutación.

**Discusión:** La implicación del sistema del complemento en la patogenia de la Nefropatía IgA está cada vez más reconocida, fundamentalmente mediada por mutaciones en el gen CFH, afectando a la vía alterna del complemento.

En estos casos, se identificó una mutación en el gen CFI, que codifica el factor I del complemento, tradicionalmente asociado al síndrome hemolítico urémico atípico, pero con escasa asociación previa con la Nefropatía IgA.

Dada existencia de asociación familiar en esta patología, sería conveniente realizar estudio genético en caso de sospecha de más de un familiar afecto, pues el hallazgo de determinadas variantes patogénicas podría ayudar a identificar nuevos casos de cara a iniciar precozmente un tratamiento dirigido gracias a las nuevas dianas terapéuticas.

**Conclusiones:** El estudio genético de pacientes con sospecha de glomerulopatía y con antecedentes familiares es fundamental para mejorar su manejo y pronóstico, además de ayudar a detectar casos asintomáticos.

**138 USO DE OMALIZUMAB EN EL MANEJO DE REACCIONES ALÉRGICAS A LA AGALSIDASA BETA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY: REPORTE DE CASO**

J. MACÍAS MURILLO<sup>1</sup>, S. ÁLVAREZ PARRA<sup>2</sup>, N. SUAREZ CONDO<sup>3</sup>, M. PEREZ GIMENEZ<sup>4</sup>, R. DE TORO CASADO<sup>5</sup>, M. SAEZ CALERO<sup>6</sup>, M. VALDA DE MIGUEL<sup>1</sup>, F. HERRERA GOMEZ<sup>7</sup>, M. FERNANDEZ REGUEIRA<sup>1</sup>, M. IZQUIERDO PRIETO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS (ESPAÑA), <sup>2</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS (ESPAÑA), <sup>3</sup>ALERGOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS (ESPAÑA)

**Introducción:** La enfermedad de Fabry es un trastorno lisosomal ligado al cromosoma X que requiere terapia de reemplazo enzimático (TRE) con agalsidasa alfa o beta. Si bien esta terapia mejora el pronóstico, un porcentaje de pacientes tratados con agalsidasa beta (Fabrazyme) desarrolla reacciones adversas, algunas no mediadas por IgE y posiblemente relacionadas con mecanismos inmunológicos alternativos.

**Caso clínico:** Varón diagnosticado de enfermedad de Fabry en 2022, trasplante renal en enero del mismo año, en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, sirolimus y prednisona. Inició Fabrazyme (70 mg IV c/15 días) en noviembre de 2022, con buena tolerancia inicial bajo premedicación habitual (paracetamol + dexclorfeniramina). A partir de mayo de 2024, comenzó a presentar reacciones sistémicas recurrentes durante la infusión (mareos, náuseas, vómito, disnea, hipotensión), sin manifestaciones cutáneas ni elevación de triptasa e IgE en suero lo que descartó una anafilaxia mediada por IgE.

A pesar de múltiples estrategias de premedicación con antihistamínicos, corticoides y antieméticos, y un protocolo de desensibilización las reacciones persistieron, impidiendo completar la infusión. Se sospechó una reacción inmunológica no mediada por IgE, posiblemente inducida por citocinas proinflamatorias secundarias a la formación de inmunocomplejos IgG-enzima.

Dado el patrón refractario, se introdujo omalizumab como inmunomodulador: dosis inicial de 300 mg subcutánea, seguida de 150 mg cada 4 semanas. Tras esta intervención, el paciente presentó únicamente síntomas leves autolimitados, sin compromiso hemodinámico ni necesidad de interrumpir la infusión. Esto permitió acelerar el protocolo de infusión y eliminar la necesidad de desensibilización intensiva.

**Conclusión:** El caso sugiere que Omalizumab puede ser útil más allá de su uso tradicional en reacciones alérgicas mediadas por IgE, dado a su posible efecto modulador sobre una respuesta inmune mixta o un papel en la inducción de tolerancia, fenómeno previamente descrito en el contexto de otros fármacos biológicos como insulina, enzimas y anticuerpos monoclonales. Si bien la evidencia científica actual es limitada, este caso apoya la necesidad de mayor investigación en este campo. Su uso debería considerarse especialmente en pacientes que no cuentan con alternativas terapéuticas viables, dado su potencial para permitir la continuidad de tratamientos esenciales.

**139 ANÁLISIS GENÉTICO EN PACIENTES CON PQRAD SEGÚN PROGRESIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO CON TOLVAPTÁN**

P. FLORAT FAYAD<sup>1</sup>, J. AMPUERO MENCIA<sup>1</sup>, R. MIRANDA HERNANDEZ<sup>1</sup>, L. ALEGRE ZAHONERO<sup>1</sup>, A. ONTANO NASARRE<sup>1</sup>, C. SÁNCHEZ HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, A. PUENTE GARCÍA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA (MADRID. ESPAÑA), <sup>2</sup>FARMACIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA (MADRID. ESPAÑA), <sup>3</sup>ANÁLISIS CLÍNICOS. GENÉTICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA (MADRID. ESPAÑA)

**Introducción:** La Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD), en la mayoría de los casos esta causada por mutaciones en los genes PKD1 y PKD2, siendo el estudio genético un determinante en la evolución y tratamiento de la enfermedad. El tolvaptán es el único fármaco aprobado actualmente en aquellos con una rápida progresión de la enfermedad. Este estudio explora las diferencias genéticas entre pacientes con PQRAD tratados o no con tolvaptán, con estudio realizado posteriormente a la indicación terapéutica en el grupo de tratamiento.

**Material y método:** Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y unicéntrico. Se seleccionaron pacientes que disponían de estudio genético y se dividieron en dos grupos: tratados y sin tratamiento con tolvaptán. Se recogieron datos clínicos, analíticos y volumen renal total (VRT) y se analizó el panel de secuenciación de nueva generación (NGS) dirigido a genes PKD1 y PKD2.

**Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes, 41±7,5 años y 55,5% varones. Recibían tolvaptán 14 por criterio clínico de rápido progresador y 13 sin tratamiento.

En el grupo tratado se encontraron 11(78,6%) mutaciones: 8(72,7%) en PKD1, de las cuales 6 eran de tipo truncante, y 3(27,2%) en PKD2. En 3 pacientes (21,4%) no se encontraron mutaciones en PKD1 ni PKD2, actualmente pendientes de ampliar el estudio genético a variantes menos frecuentes.

De los 13 pacientes del grupo no tratado, se encontraron alteraciones genéticas en 12(92,8%) de ellos: 7(58,3%) en PKD1, siendo 3 truncantes, y 5(35,7%) en PKD2. Solamente en 1 paciente (1,8%) no se identificaron mutaciones y está pendiente de ampliar el estudio.

La mediana de valores de filtrado glomerular y creatinina plasmática mostró un deterioro menor en el grupo sin tolvaptán (90 ml/min y 0,77±0,36 mg/g) que en el grupo que recibía tratamiento (54,7±34,9 ml/min y 1,31±0,76 mg/g). Asimismo, la mediana de VRT medida pretratamiento, fue mayor en el grupo tratado (n=14) 2293±15,39 ml en relación con el grupo control (n=10) con volumen 659±179 ml.

**Conclusiones:** Los pacientes que reciben tratamiento con tolvaptán en comparación con el grupo no tratado, tienen una mayor proporción de mutaciones en el gen PKD1, así como de mutaciones de tipo truncante, ambas asociadas a variantes más agresivas de la PQRAD. Además, este grupo presentó una enfermedad renal crónica más avanzada y un VRT mayor, como era esperable. Aunque el estudio genético en nuestro caso no determinó el inicio de tratamiento, aporta información pronóstica valiosa en la predicción de rápidos progresadores, identificando potenciales candidatos a tratamiento.

## 140 PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES CON PKD TRATADOS Y NO TRATADOS CON TOLVAPTAN EN FUNCIÓN DE SUS ALTERACIONES GENÉTICAS

E. RUBIO GONZALEZ<sup>1</sup>, I. GALAN FERNANDEZ<sup>2</sup>, MM. PEREZ GARCIA<sup>1</sup>, E. GONZALEZ VIOQUE<sup>2</sup>, A. HUERTA ARROYO<sup>1</sup>, M. MARQUES VIDAS<sup>1</sup>, C. MARTIN RODRIGUEZ<sup>1</sup>, E. MARTINEZ MORALES<sup>1</sup>, I. GARCIA GARCIA<sup>1</sup>, JM. PORTOLES PEREZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA (MADRID); <sup>2</sup>GENÉTICA. PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA (MADRID)

**Introducción:** La poliquistosis renal autosómica dominante, causada por mutaciones en PKD1 y PKD2, es la enfermedad renal hereditaria más común. La progresión varía según la alteración genética, y la clasificación de Mayo permite estratificar el riesgo en función del volumen renal total ajustado. Tolvaptán es el tratamiento aprobado para frenar progresión.

**Objetivos:** Analizar la relación entre las alteraciones genéticas y la progresión de la enfermedad renal según la clasificación de la Clínica Mayo en pacientes con y sin tratamiento con tolvaptán.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo unicéntrico. Se incluyeron 56 pacientes con diagnóstico genético de PQRAD. Se recogieron variables demográficas, clínicas, genéticas, parámetros de progresión y uso de tolvaptán.

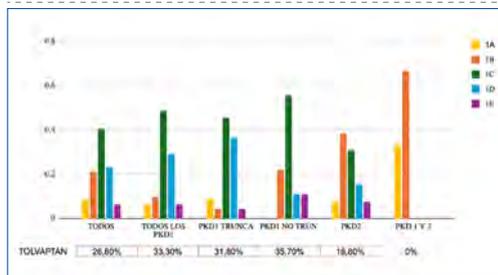
**Resultados:** La edad media fue 39 años; 61% mujeres; 36% presentaban HTA asociada. El 64,3% tenía mutación en PKD1 (61% truncantes); 28,6% en PKD2, 1,8% en GANAB y 5,4% mutaciones combinadas PKD1/PKD2. La relación entre alteración genética y clasificación de progresión se muestra en la gráfica 1. El 35,5% con PKD1 presentan rápida progresión (76% de ellos truncantes), frente al 22% con PKD2. Tolvaptán se prescribió en el 33% de los PKD1 y el 18% en PKD2. Se observaron diferencias genéticas y clínicas en los pacientes tratados con tolvaptán. Los tres pacientes con doble mutación no presentaban progresión rápida.

Se adjunta gráfico con alteraciones genéticas en función de la categoría de progresión y porcentaje de pacientes tratados con tolvaptán según genética.

**Conclusiones:** En nuestra cohorte, PKD1 truncante se asocia a mayor progresión, frente a alteraciones en PKD1 no truncante o PKD2. Los tratados con tolvaptán tenían significativamente más prevalencia de HTA, VRTC mayores y rápida progresión. La mayoría de los tratados tenía alteraciones en el gen PKD1, sin importar el subtipo.

Aunque limitado a nuestra muestra, estos hallazgos apoyan la utilidad del análisis genético y la clasificación Mayo para la caracterización pronóstica en PQRAD. Se requieren estudios más amplios para confirmar estos resultados.

Figura 1.



## 141 UN NUEVO ENFOQUE PARA AUMENTAR LA SENSIBILIDAD DE DETECCIÓN DE LA HIPOURICEMIA RENAL HEREDITARIA MEDIANTE LA RELACIÓN ENTRE EL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y SU EXCRECIÓN FRACCIONADA

P. FORTES-GONZÁLEZ<sup>1</sup>, A. URISARRI<sup>1</sup>, N. CARRERA-CACHAZA<sup>1</sup>, E. SÁNCHEZ-CAZORLA<sup>1</sup>, C. DÍAZ<sup>2</sup>, MA. GARCÍA-GONZÁLEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GRUPO DE GENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE ENFERMEDADES RENALES. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA/ESPAÑA); <sup>2</sup>PEDIATRÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA/ESPAÑA); <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA/ESPAÑA)

**Introducción:** La hipouricemia renal hereditaria (HRH) se caracteriza por niveles bajos de ácido úrico sérico (SUA) y alta excreción fraccional (FEUA) en orina debidos a una mala reabsorción tubular del urato. Aunque generalmente es asintomática, puede provocar complicaciones graves como el fallo renal agudo inducido por ejercicio. Su prevalencia es baja globalmente pero significativa en poblaciones como la japonesa, donde hay evidencias de infradiagnóstico. Nuestro estudio plantea la hipótesis de que la relación cociente entre SUA y FEUA (SUFE Ratio) puede mejorar la Sensibilidad del diagnóstico, reduciendo los Falsos Negativos.

**Métodos:** Se analizaron tres cohortes: Controles (n=58), Casos de Estudio (n=8) y Casos de Validación (n=45). Se evaluó la capacidad diagnóstica de SUA, FEUA, SUFE Ratio y SUA2 mediante análisis de correlación, tests de contraste de hipótesis y estudio de curvas ROC (cálculo de AUC, test de pAUC y estudio de puntos de corte).

**Resultados:** SUA y FEUA tienen una clara correlación negativa no lineal, y todos los predictores muestran diferencias significativas entre Casos y Controles (p<0.001). Para las curvas ROC, todos los AUC son >98%, con un SUFE Ratio que discrimina Casos y Controles con efectividad similar a SUA y SUA2 y con tendencia a superar a FEUA. Más aún, SUA, SUFE Ratio y SUA2 alcanzaron un 100% de Sensibilidad Especificidades correspondientes >90%. En nuestros datos, el umbral diagnóstico óptimo de SUA es de ~3 mg/dl. La correlación genotipo- fenotipo concordó con estudios previos, excepto en pacientes con un alelo afecto en SLC2A9, sugiriendo posibles variantes genéticas ausentes en esta cohorte no japonesa.

**Conclusión:** Este estudio preliminar compara cuatro marcadores predictivos para HRH y establece sus valores óptimos de diagnóstico, destacando que un SUA ~3 mg/dl podría identificar numerosos Falsos Negativos y, por tanto, reducir su riesgo de complicaciones.

## 142 COMPLICACIONES HEPÁTICAS EN LA POLIQUISTOSIS HEPATORRENAL. DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE CASOS COMPLEJOS

RM. ROSA MIQUEL RODRÍGUEZ<sup>1</sup>, DP. DAINELYS PÉREZ ESPINEIRA<sup>1</sup>, DP. SARA ESTUPIÑAN TORRES<sup>1</sup>, PD. PATRICIA DELGADO MALLÉN<sup>1</sup>, MC. MARÍA ANGELES COBO CASO<sup>1</sup>, NS. NURIA SÁNCHEZ DORTA<sup>1</sup>, SG. SAGRARIO GARCÍA REBOLLO<sup>1</sup>, LP. LAURA PEGUERO URBANEJA<sup>1</sup>, EB. EDUARDO DE BONIS REDONDO<sup>1</sup>, DH. DOMINGO HERNÁNDEZ MARRERO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS (ESPAÑA)

**Introducción:** La poliquistosis hepatorenal (PQHR) supone alrededor del 10% de pacientes que llegan a terapia renal sustitutiva. La manifestación extrarrenal más frecuente es la hepática que la mayoría de las veces es paucisintomática y no repercute en la funcionalidad del hígado. La sintomatología predominante se relaciona con el efecto masa de grandes quistes hepáticos por compresión de diafragma, órganos abdominales y estructuras vasculares.

Las alternativas terapéuticas incluyen aspiración, embolización transarterial, fenestración laparoscópica, hepatectomía parcial y en casos extremos, trasplante hepático. El único tratamiento farmacológico aprobado son los análogos de la somatostatina.

**Material y métodos:** Revisamos 6 casos de PQHR con afectación hepática severa de nuestro Servicio.

Se recogieron datos demográficos, antecedentes personales y familiares y se describieron las manifestaciones hepáticas, el tratamiento y la evolución.

**Resultados:** En nuestra serie, 3 eran mujeres y 3 varones.

El diagnóstico de la enfermedad fue entre los 30-50 años.

Dos mujeres tenían antecedentes de síndrome de ovario poliquístico y las tres, gestaciones previas.

Todos eran hipertensos y tenían antecedentes familiares de poliquistosis. Tres eran fumadores.

En las pruebas de imagen se constató hepatomegalia severa en todos los casos.

Los síntomas comunes fueron: sensación de plenitud, distensión abdominal y limitación de la funcionalidad. Las tres mujeres presentaron las complicaciones hepáticas más precozmente (en estadio 3 de enfermedad renal crónica) mientras que en los varones aparecieron más tardíamente (estadio 5 HD y posttrasplante).

Tratamientos realizados:

- 2 dextechamientos de quistes dominantes: en 2 mujeres con mejoría de su calidad de vida.
- 1 punción y esclerosis de quiste gigante: en 1 mujer con mejoría parcial y en 1 varón por infección del quiste.
- Valoración para trasplante hepático: de los 4 pacientes valorados, 3 fueron desestimados (en dos casos por inviabilidad de abordaje quirúrgico y en el tercero se reconsideró la cirugía) y el 4º falleció mientras estaba en lista de espera.
- Paracentesis evacuadoras junto con ultrafiltración/programa de hemodiálisis: 1 varón con ascitis tras nefrectomía bilateral con buena evolución.
- Endoprótesis en vena cava: en 1 varón que presentó síndrome de vena cava superior y tromboembolismo pulmonar 2º a compresión de aurícula derecha y de vena cava por quistes hepáticos.

Además, en 3 casos, como tratamiento coadyuvante, se utilizó lanreótide.

**Conclusiones:** Las complicaciones hepáticas severas de la poliquistosis hepatorenal son infrecuentes pero pueden tener alta morbimortalidad y gran impacto en la calidad de vida. Es importante la detección precoz y el abordaje multidisciplinar para su correcto tratamiento.

## 143 ¿ESTAMOS REALIZANDO BIEN EL DESPISTAJE DE LOS ANEURISMAS CEREBRALES EN LOS PACIENTES CON PQRAD?

AI. MORALES GARCÍA<sup>1</sup>, A. CAMPOS MARTÍNEZ<sup>1</sup>, M. BARRALES IGLESIAS<sup>1</sup>, A. GÁLVEZ MUÑOZ<sup>2</sup>, MD. PRADOS GARRIDO<sup>3</sup>, RJ. ESTEBAN DE LA ROSA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO (GRANADA); <sup>2</sup>FIBAO (GRANADA); <sup>3</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES (GRANADA)

**Introducción:** Los aneurismas intracraneales (AIC) son la manifestación extrarrenal más grave que presentan los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), presentan una morbimortalidad del 30-60% cuando se rompen. Son 5 veces más frecuentes que en la población general. Cuándo realizar el screening y en quién, es controvertido.

**Objetivos:** Analizar los datos demográficos, localización, características, tamaño y tratamiento empleado en los aneurismas cerebrales detectados en nuestra área hospitalaria mediante screening universal. Valorar coste eficacia de esta estrategia. Intentar determinar factores de riesgo predictores de la presencia de AIC para acotar el screening.

**Material y métodos:** Estudio transversal de los pacientes atendidos en la consulta de enfermedades hereditarias de nuestro centro (2017- 2024). Se ha analizado los datos demográficos, se ha realizado un modelo de regresión logística. Se ha calculado el coste efectividad medio de ambas estrategias de cribado (universal vs factores de riesgo) y se han comparado

**Resultados:** De 157 pacientes con PQRAD, se han realizado 132 angioRM. Se han detectado 11 aneurismas (8,33 % prevalencia), 8 mujeres (72,72%), edad media al diagnóstico de 51.31 años y con un diámetro medio de 4.66 mm. El 63,63% de los pacientes con aneurisma detectado, no tenían antecedentes familiares. Recibieron tratamiento el 54,54% (n=6), 83,3% (n=5) mediante procedimiento endovascular y más de la mitad de los tratados no tenían antecedentes familiares de HSA. El 81,81 % de los pacientes con aneurismas detectados, y también de los tratados, tenían variantes patogénicas en PKD1. La localización más frecuente fue la arteria cerebral anterior (36,3%), seguida de la cerebral media (27,2%). Modelo regresión logística (sexo femenino, PKD1, edad, fumador, antecedentes HSA), se obtuvo una curva ROC con AUC 0.789 (IC 95% de 0,67-0,90). Odds ratio de ser fumador es 5.97, sexo femenino 4.54, PKD1 3.87. Coste efectividad medio (CEM) si se hace despistaje en pacientes con factores riesgo es de 2187 euros por aneurisma detectado, en screening universal es 4963 euros y el coste efectividad incremental 6542 euros por cada aneurisma nuevo detectado. CEI bajaría a 800 euros si empleamos modelo regresión.

**Conclusiones:** Debemos revisar el cribado actual. El screening universal es coste-efectivo y puede mejorar mucho si introducimos los parámetros de edad, sexo y ser fumador.

# Resúmenes

## Enfermedades renales hereditarias

### 144 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON COLAGENOPATÍAS: COHORTE MONOCÉNTRICA DE 17 CASOS

T. ALVAREZ<sup>1</sup>, I. AGRAZ<sup>2</sup>, M. LÓPEZ<sup>3</sup>, A. GABALDÓN<sup>4</sup>, E. LORENTE<sup>5</sup>, S. BERMEJO<sup>6</sup>, N. RAMOS<sup>7</sup>, MJ. SOLER<sup>8</sup>, O. BESTARD<sup>9</sup>, L. SANS<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA); <sup>2</sup>ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA); <sup>3</sup>GENÉTICA. HOSPITAL VALL D'HEBRON (BARCELONA)

**Introducción:** La glomerulopatía relacionada con alteraciones en los genes del colágeno es la segunda enfermedad renal de causa genética más común. El síndrome de Alport clásico ligado a variantes en COL4A5 se consideraba la forma más frecuente de la enfermedad pero actualmente un mayor número de pacientes muestran variantes en heterocigosis en COL4A3/COL4A4 con una elevada variabilidad fenotípica.

**Materiales y métodos:** Se muestran las características clínicas y diagnósticas de los pacientes con variantes con patogenidad en los genes COL4A3/COL4A4/COL4A5 identificados en el servicio de nefrología entre enero 2022 y diciembre 2024.

**Resultados:** Se han diagnosticado 17 pacientes: 9 pacientes (52,9%) con variantes en heterocigosis en COL4A4, 5 (29,4%) con variantes en heterocigosis en COL4A3 y 3 (2 varones, 1 mujer) (17,6%) en COL4A5. 65% fueron mujeres y el 76,5% reportaron antecedentes familiares de enfermedad renal crónica. En 6 pacientes (35,3%) la primera alteración renal identificada fue el deterioro de función renal, seguido de la proteinuria (17,6%) y la microhematuria (11,8%). En el momento de realizar el estudio genético 12 pacientes (70,5%) presentaban microhematuria+albuminuria/proteinuria, 2 (11,7%) microhematuria aislada y 3 (17,6%) albuminuria/proteinuria sin microhematuria. 11 pacientes disponían de biopsia renal previa, objetivándose una membrana basal fina únicamente en 3 (27,3%) (tabla1). En 1 paciente se objetivaron quistes en la ecografía renal. El tiempo entre la aparición de la primera alteración biológica renal y la realización del estudio genético fue de 5 [0-13] años. En la tabla 1 se muestran los tratamientos recibidos, la función renal y la proteinuria en el momento del diagnóstico y en el último seguimiento (20±10 meses) de los 15 pacientes sin terapia renal sustitutiva.

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes la mayor parte de variantes se han identificado en COL4A3 y COL4A4 en heterocigosis. La biopsia renal de estos pacientes puede mostrar lesiones histológicas diversas y la sospecha diagnóstica es fundamental para reducir el tiempo hasta la obtención del estudio genético. La combinación de IEC/A/ARA2 + iSGLT2 representa el tratamiento antiproteinúrico más usado en esta cohorte.

■ **Tabla 1.** Características clínicas, histológicas y terapéuticas de los pacientes evaluados.

Diagnóstico biopsia (n=11)		
Membrana basal fina	3/11 (27,3%)	
GFES	2/11 (18,2%)	
Nefroangiosclerosis	2/11 (18,2%)	
Fibrosis y atrofia	1/11 (9,1%)	
Glomerulonefritis	1/11 (9,1%)	
Mesangioproliferativa		
Cambios inespecíficos	1/11 (9,1%)	
GFES + nefroangiosclerosis	1/11 (9,1%)	
Tratamiento (n=15)		
ninguno	4 (26,7%)	
IECA/ARA2	3 (20%)	
iSGLT2	1 (6,7%)	
Ambos	7 (46,7%)	
Función renal y proteinuria (n=15)		
FGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Momento estu- dio genético	
	Momento actual	
	55,4 ± 22,6	57,3 ± 23,1
Albumina/creatinina orina (mg/g)	458 [110-1182]	554 [170-1798]

GFES: glomerulosclerosis focal y segmentaria.

### 145 ESTUDIO PROTEÓMICO DE PACIENTES CON MUTACIONES TRUNCANTES CAUSANTES DE POLIKISTOSIS RENAL DESENMASCARA VÍAS MOLECULARES Y MARCADORES PRONÓSTICOS, DIAGNÓSTICOS Y DE SEGUIMIENTO ASOCIADOS A LA PATOLOGÍA

M. PEREIRA HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, M. VIZOSO GONZÁLEZ<sup>2</sup>, S. BRAVO LOPEZ<sup>3</sup>, N. LAGO BAAMEIRO<sup>4</sup>, L. NUÑEZ GONZÁLEZ<sup>5</sup>, T. CORDAL<sup>6</sup>, C. VAZQUEZ<sup>7</sup>, C. DÍAZ RODRIGUEZ<sup>8</sup>, M. PARDO PÉREZ<sup>9</sup>, MA. GARCÍA GONZÁLEZ<sup>10</sup>

<sup>1</sup>LABORATORIO NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (SANTIAGO DE COMPOSTELA, ESPAÑA); <sup>2</sup>SERVICIO DE PROTEÓMICA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (SANTIAGO DE COMPOSTELA, ESPAÑA); <sup>3</sup>LABORATORIO DE OBESIDOMICA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (SANTIAGO DE COMPOSTELA, ESPAÑA); <sup>4</sup>LABORATORIO DE NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (SANTIAGO DE COMPOSTELA, ESPAÑA); <sup>5</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA, ESPAÑA); <sup>6</sup>LABORATORIO DE OBESIDOMICA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (SANTIAGO DE COMPOSTELA, ESPAÑA)

**Introducción:** Los glicosaminoglicanos (GAGs) son cadenas de polisacáridos que interactúan a través de enlaces glicosídicos con proteínas y lípidos, formando la matriz extracelular. El estado de glicosilación se ve alterado a consecuencia de diferentes patologías, como cáncer o enfermedad renal. Los GAGs también están presentes en las vesículas extracelulares (VEs) estructuras nanométricas delimitadas por una bicapa lipídica que liberan las células de forma conservativa y cuyo cargo (ARN/miRNA, ADN y proteínas) y proteínas de membrana son un reflejo de la célula de origen. Además, estas moléculas tienen un papel esencial en la comunicación intercelular.

Nuestro grupo, ha desarrollado un método de aislamiento de GAGs, glicoproteínas y VEs en cualquier tipo de muestra biológica, denominado ExoGAG (comercializado por Nasas Biotech), actualmente ya caracterizado en orina, leche materna y plasma. Este método nos ha permitido identificar nuevos biomarcadores de pronóstico y diagnóstico de enfermedad en la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), la enfermedad renal hereditaria más prevalente.

**Materiales y métodos:** Para el estudio se han recolectado muestras de orina de pacientes genéticamente diagnosticados con enfermedad renal poliquística con mutaciones truncantes en los genes PKD1 y PKD2 en diferentes estadios de la enfermedad. Mediante ExoGAG, se han aislado tanto vesículas como proteínas glicadas y caracterizado por medio de diferentes técnicas proteómicas, moleculares, de imagen y específicas del componente vesicular.

**Resultados:** ExoGAG constituye una tecnología en auge la cual nos ha permitido identificar una serie de vías de señalización proteínas que se encuentran desreguladas en el contexto de la poliquistosis renal. Partiendo de estos candidatos, se han identificado biomarcadores en orina (en protección) en pacientes con poliquistosis renal, que se ven alterados con la progresión de la enfermedad, anticipándose incluso a marcadores de pérdida de función o daño renal utilizados actualmente. Actualmente continuamos explorando su potencial en otro tipo de biomarcadores líquidos, habiéndose optimizado los protocolos también para leche materna y plasma.

**Conclusión:** El desarrollo de este nuevo método para aislamiento de la fracción asociada a GAG en muestras de orina, nos ha permitido identificar los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad así como nuevos biomarcadores de pronóstico/diagnóstico/progresión de enfermedades renales, basándonos en la caracterización del perfil glicoproteico y vesicular.

### 146 TUBULOPATÍA PRIMARIA EN EL ADULTO, ¿UN RETO DIAGNÓSTICO?

JH. JORGE HUESCA<sup>1</sup>, SG. SARA GIMÉNEZ<sup>2</sup>, AG. ARIADNA GONZÁLEZ<sup>3</sup>, EM. EVA MÁRQUEZ<sup>4</sup>, JR. JIMENA DEL RISCO<sup>5</sup>, CB. CLARA BARRIOS<sup>6</sup>, MC. MARTA CRESPO<sup>7</sup>, LP. LUIS PÉREZ JURADO<sup>8</sup>, ER. EVA RODRÍGUEZ<sup>9</sup>, MP. MELISSA PILCO TERÁN<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA); <sup>2</sup>GENÉTICA. HOSPITAL DEL MAR (BARCELONA)

**Introducción:** Las tubulopatías primarias en adultos son infrecuentes y el diagnóstico de estas puede ser desafiante si no existe la sospecha clínica adecuada. Los avances diagnósticos en el ámbito de la biología molecular han permitido que los estudios genéticos se vuelvan más accesibles, logrando diagnosticar a pacientes con enfermedad hereditaria incluso en edad adulta. El objetivo de este estudio es caracterizar a pacientes con sospecha de enfermedad tubular renal de causa hereditaria.

**Métodos:** Estudio retrospectivo observacional descriptivo de pacientes adultos atendidos en una consulta monográfica de nefropatías hereditarias con sospecha de tubulopatía primaria. Analizamos variables clínicas, bioquímicas y genéticas que caracterizan a estos pacientes.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 20 pacientes (14 varones y 6 mujeres) con edad media de 50 años. Las principales causas para derivación fueron las alteraciones hidroelectrolíticas (n=8) y la presencia de litiasis renal de repetición con o sin nefrocalcinosis (n=12), un paciente se diagnosticó en la etapa post trasplante. La creatinina promedio de la población estudiada fue normal con un FGe de 95ml/min/1.73m<sup>2</sup> (CKD-EPI) y la principal alteración hidroelectrolítica que motivó la derivación fue la presencia de hipopotasemia (40%) seguido de la hipomagnesemia (25%). De los pacientes derivados por litiasis renal o nefrocalcinosis el 45% presentaron hipercalcemia (valorado por orina 24hrs o cociente Ca/Cr).

El estudio genético se solicitó en el 50% de pacientes y confirmó variantes patogénicas o probablemente patogénicas en 7 pacientes (35%). La primera causa de tubulopatía en nuestros pacientes adultos fue el Síndrome de Gitelman y un paciente con nefrocalcinosis fue diagnosticado de enfermedad asociada al gen CLDN19. (Tabla 1).

**Conclusiones:** En adultos, las nefropatías tubulares hereditarias presentan un espectro clínico heterogéneo y suponen un reto diagnóstico, en parte por la baja sospecha clínica y la tendencia a descartarlas debido a la edad. Aunque poco frecuentes en esta etapa, la variabilidad fenotípica permite su diagnóstico en la edad adulta. Si bien el rendimiento diagnóstico puede ser limitado, especialmente en casos de litiasis o hipercalcemia, la historia familiar o presencia de manifestaciones extrarrenales puede aumentarlo. En nuestra serie, el estudio genético ayudó a confirmar el diagnóstico en una proporción significativa de casos.

■ **Tabla 1.**

GEN	ENFERMEDAD ASOCIADA	TIPO DE HERENCIA	MANIFESTACIONES EXTRARENALES
SLC12A3 (n=5)	Síndrome de Gitelman	Recesiva	NO
CLDN19 (n=1)	Hipomagnesemia primaria con hipercalcemia y nefrocalcinosis con afectación ocular	Recesiva	COLOBOMA MACULAR NISTAGMO
CLCN5 (n=1)	Síndrome de Dent	Ligada al X	NO

### 147 ANÁLISIS PRELIMINAR DE VESÍCULAS EXTRACELULARES URINARIAS PERMITE IDENTIFICAR BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE DENT

M. VECINO-PÉREZ<sup>1</sup>, M. PEREIRA HERNÁNDEZ<sup>2</sup>, L. NUÑEZ GONZÁLEZ<sup>3</sup>, A. BARCIA DE LA IGLESIA<sup>4</sup>, A. URISARRI RUIZ DE CORTÁZA<sup>5</sup>, MA. GARCÍA GONZÁLEZ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>LABORATORIO DE NEFROLOGÍA. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA/ESPAÑA); <sup>2</sup>SERVICIO DE NEFROLOGÍA. COMPLEJO HOSPITALARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (SANTIAGO DE COMPOSTELA/ESPAÑA)

**Introducción:** La enfermedad de Dent es un trastorno renal crónico recesivo ligado al cromosoma X causada en la mayoría de los casos por mutaciones en CLCN5 (Dent tipo I) y en menor medida en OCRL (Dent tipo II). Cursa con la alteración de la capacidad de los túbulos proximales para reabsorber proteínas de pequeño peso molecular, agua y otras sustancias filtradas del torrente sanguíneo. En consecuencia, se produce una acumulación anormal de proteínas en la orina, junto con niveles elevados de calcio en la orina, lo que da lugar a enfermedades como la nefrocalcinosis y la nefrolitiasis. Entre el 30% y el 80% de los varones afectados evolucionan hacia una insuficiencia renal terminal entre los 30 y los 50 años, por lo cual en la actualidad existe una necesidad urgente de biomarcadores de la enfermedad en fases tempranas.

**Materiales y métodos:** Se recolectó la orina de nueve pacientes diagnosticados con Enfermedad de Dent tipo 1 así como de cinco controles similares de edad. Se aislaron las vesículas urinarias mediante ExoGAG y se realizó un análisis de sus características mediante proteómica y métodos moleculares.

**Resultados:** Mediante el análisis proteico se identificaron desregulaciones en pacientes con la enfermedad de Dent en comparación con los controles sanos. De estos encontramos varias proteínas prometedoras como predictores de la enfermedad en estadios tempranos. Posteriormente se realizaron validaciones moleculares para corroborar estos hallazgos.

**Conclusión:** Es esencial descubrir y validar nuevos biomarcadores presentes en vesículas extracelulares urinarias que puedan ayudar en la detección precoz de la enfermedad evitando que los pacientes lleguen a la fase final de insuficiencia renal. Las proteínas detectadas como biomarcadores podrían ser claves desempeñando este papel.

**148 TRIAL IN PROGRESS: AN OPEN-LABEL STUDY (AT1001-025 RENEW) TO EVALUATE THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF MIGALASTAT IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE AND AMENABLE GLA VARIANTS WITH SEVERE RENAL IMPAIRMENT OR END-STAGE RENAL DISEASE TREATED WITH HAEMODIALYSIS**

J. DE JUAN-RIBERA<sup>1</sup>, M. GOICOECHEA<sup>2</sup>, J. TORRAS<sup>3</sup>, J. HIROS<sup>4</sup>, C. LAMB<sup>5</sup>, A. WADE<sup>6</sup>, S. WU<sup>7</sup>, V. D. SCHMITH<sup>8</sup>, H. YANG<sup>9</sup>, F. K. JOHNSON<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEPHROLOGY SPECIALIST. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA (ELDA, SPAIN); <sup>2</sup>HEAD OF SERVICE. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN (MADRID, SPAIN); <sup>3</sup>SENIOR CONSULTANT. HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE (BARCELONA, SPAIN); <sup>4</sup>SENIOR CLINICAL TRIAL MANAGER. AMICUS THERAPEUTICS, INC. (PRINCETON, NJ, USA); <sup>5</sup>SENIOR MANAGER, CLINICAL OPERATIONS AND CLINICAL LABORATORY OPERATIONS. AMICUS THERAPEUTICS, INC. (PRINCETON, NJ, USA); <sup>6</sup>CLINICAL TRIAL MANAGER. AMICUS THERAPEUTICS, INC. (PRINCETON, NJ, USA); <sup>7</sup>PHARMACOMETRICIAN. BIOGEN, INC. (CAMBRIDGE, MA, USA); <sup>8</sup>PRESIDENT, SCHMITH PK/PD CONSULTING. SCHMITH PK/PD CONSULTING LLC (COCOA BEACH, FL, USA); <sup>9</sup>VICE PRESIDENT OF CLINICAL RESEARCH. AMICUS THERAPEUTICS, INC. (PRINCETON, NJ, USA); <sup>10</sup>EXECUTIVE DIRECTOR, CLINICAL PHARMACOLOGY. AMICUS THERAPEUTICS, INC. (PRINCETON, NJ, USA)

**Introducción:** Fabry disease (FD) is a progressive, X-linked lysosomal disorder leading to impaired renal function. Migalastat, an oral chaperone treatment approved for patients with FD and amenable GLA variants, is primarily excreted in urine. As clearance is decreased and terminal half-life prolonged in severe renal impairment (SRI), previous clinical studies required an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for FD patients receiving migalastat 123 mg every other day. Dose regimens for SRI patients and end-stage renal disease (ESRD) patients receiving haemodialysis/haemodiafiltration (HD/HDF) were proposed based on exposures predicted for various adjusted dose regimens in SRI patients (using simulations from an FD-population pharmacokinetic model) and clearance estimated from patients (without FD) with ESRD receiving standard HD/HDF (physiologically based pharmacokinetic model). These proposed dose regimens are being tested in the AT1001-025 RENEW study (NCT04020055).

**Materials and methods:** RENEW is an open-label, non comparative study to characterize migalastat pharmacokinetics in SRI/ESRD patients, confirm proposed dose regimens, and assess pharmacodynamics, safety and tolerability. Patients are being enrolled across five countries. Key inclusion criteria are: male or female aged  $\geq 18$  years; diagnosed with FD; migalastat-amenable GLA variant (confirmatory GLA genotyping performed at screening); at least one eGFR value 2 within 3 months prior to screening AND eGFR (Modification of Diet in Renal Disease equation) 2 at screening OR on dialysis (standard HD/HDF); for patients with ESRD, a stable dialysis regimen for at least 2 months (i.e. two- or three-times weekly dialysis). Key exclusion criteria are: kidney transplantation; on peritoneal dialysis; planned, current or prior recent treatment with another investigational drug, including any history of gene therapy; documented transient ischaemic attack, stroke, unstable angina or myocardial infarction within 3 months prior to screening; clinically significant unstable cardiac disease; pregnancy or breastfeeding. Cohort 1 (SRI, no dialysis) receive migalastat 123 mg every 4 days (Q4D; eGFR  $\geq 20$ -2) or every 7 days (Q7D; eGFR 2). Cohort 2 (ESRD with HD/HDF) receive migalastat 123 mg every other week, 24 hours before HD/HDF.

**Results:** As of December 2024, Cohort 1 had enrolled seven patients (Q4D, n=5; Q7D, n=2) and Cohort 2 had enrolled two patients.

**Conclusions:** The RENEW study results will characterize the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of migalastat in patients with FD, migalastat-amenable GLA variants and SRI or ESRD, and will help inform dose adjustments.

**149 NUEVAS ESPERANZAS EN LA HIPEROXALURIA PRIMARIA**

SE. SARA ESTUPIÑÁN TORRES<sup>1</sup>, RM. ROSA MIQUEL RODRÍGUEZ<sup>2</sup>, SG. SAGRARIO GARCÍA REBOLLO<sup>3</sup>, MC. M. ÁNGELES COBO CASO<sup>4</sup>, LD. LAURA DÍAZ MARTÍN<sup>5</sup>, PD. PATRICIA DELGADO MALLEN<sup>6</sup>, NS. NURIA SÁNCHEZ DORTA<sup>7</sup>, DP. DAINELYS PÉREZ ESPINEIRA<sup>8</sup>, DH. DOMINGO HERNÁNDEZ MARRE-RO<sup>9</sup>, AT. ARMANDO TORRES RAMÍREZ<sup>10</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HUC (ESPAÑA); <sup>2</sup>UNIDAD DE INVESTIGACIÓN. HUC (ESPAÑA)

**Introducción:** La hiperoxaluria primaria (HP) es una enfermedad rara autosómica recesiva en la que una alteración del metabolismo del glicoxilato hepático conlleva una sobreproducción de oxalato endógeno. Esto conduce a litiasis renales recurrentes, nefrocalcinosis y fallo renal; si GFR HP tipo 1: EL Lumasiran (inhibe la glicoxilato oxidasa) y el Nedosiran (inhibe la LDH). El Lumasiran está comercializado, con indicaciones clínicas específicas según las guías.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente varón con HP tipo 1 (variante genómica p.Ile-244Thr en homocigosis en gen AGXT) que debuta al año de vida con litiasis de repetición y nefrocalcinosis, requiriendo múltiples intervenciones urológicas. A los 38 años se remite a nuestra consulta presentando Enfermedad renal crónica estadio 3aA2 (Cr 1,5 mg/dl, mFG 55 ml/min), sin oxalosis. Se trata con Citrato potásico y Piridoxina, con respuesta parcial. A los 49 años se pauta tratamiento con Lumasiran con escasa respuesta, por lo que se suspende a los 12 meses. Posteriormente, se indica tratamiento con Nedosiran (uso compasivo), iniciándose 1 año tras suspensión del Lumasiran, con buena respuesta analítica (reducción de niveles plasmáticos y urinarios de oxalato) y clínica (1 síndrome renoureteral, realizada una RISRS, litiasis subcentrímetras en ecografía).

**Conclusión:** La HP debe ser diagnosticada y tratada en fases precoces para evitar el daño sistémico.

El ARNI es una terapia eficaz en esta enfermedad y la existencia de ARNI con diferentes diadas de actuación aumenta las alternativas de tratamiento en este tipo de pacientes.

El Nedosiran puede ser una alternativa en NO respondedores a Lumasiran. Son precisos estudios que comparen ambos fármacos y que planteen el uso conjunto de ambos en pacientes con HP1 con respuesta parcial a uno de ellos.

Tabla 1.

	Lumasiran					Suspensión					Nedosiran					
	Jul-18	Feb-21	Mar-21	Jun-21	Sep-21	Dici-21	Mar-22	Jun-22	Feb-23	May-23	Jun-23	Ag-23	Sep-23	Mar-24	Ag-24	Nov-24
Oxalato, (mg/24h)	93	347	98	71	79	63	66	171	78	637	617	618	793	913		513
(mmol/die)												0.30	0.30			0.71
Oxalato <sub>u</sub> , (mmol/L (-7,4))												1,37		9,84	9,42	
Citrato, (mg/24 h)	187		478	170,92	496,80	350,80	471,76	188	376	430,57	357,22	409,89	506	516	466	319
Cr (mg/dl)	1,0	1,87	2,36	1,52	1,62	1,66	1,38	1,33	1,54	1,66	1,87	1,55	1,69	1,48	1,73	1,64

**150 CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO DE LOS PACIENTES CON PQRAD DE NUESTRA ÁREA SANITARIA**

MA. GARCÍA-PÉREZ<sup>1</sup>, A. LÓPEZ DE LA TORRE MOLINA<sup>1</sup>, WA. AGUILERA MORALES<sup>1</sup>, M. CINTRA CABRERA<sup>1</sup>, M. SALGUEIRA LAZO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA (SEVILLA/ESPAÑA)

**Introducción:** La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es una enfermedad hereditaria caracterizada por la formación de múltiples quistes renales que pueden derivar en enfermedad renal crónica (ERC). Los pacientes con ERC presentan frecuentemente dislipemia, presentando el subgrupo de pacientes con PQRAD niveles más bajos de c-HDL. Por ello, el control del perfil lipídico en estos pacientes adquiere un papel relevante tanto en la prevención de complicaciones como en la ralentización de la progresión de la enfermedad.

**Objetivo estudio:** Caracterizar el perfil lipídico de los pacientes diagnosticados de poliquistosis renal autosómica dominante de nuestra área sanitaria.

**Material y métodos:** Realizamos un estudio descriptivo sobre el perfil lipídico y el uso de diferentes hipolipemiantes en los pacientes diagnosticados de PQRAD que vemos en nuestro Hospital. Describimos también datos epidemiológicos, analíticos, presencia o no de afectación hepática (quistes en control ecográfico) y los genes principalmente involucrados en el diagnóstico. Realizamos la recogida de datos de las historias clínicas de los pacientes.

**Resultados:** Analizamos 137 pacientes en total, 78 mujeres (56.9%) y 59 hombres (43.1%) de 46 años de edad media.

Se realizó estudio genético a 75 pacientes (54.74%) siendo los genes involucrados los siguientes: PKD1 en 51 pacientes (37.2%), PKD2 en 21 pacientes (15.3%), DNAJB11 en un paciente (0.7%) y IFT140 en 3 pacientes (2.2%).

El 42.3% de los pacientes presentan afectación hepática confirmada mediante prueba de imagen. La creatinina media de nuestros pacientes fue de 1.48 mg/dl (0.52-7 mg/dl) y filtrado glomerular medio de 66.7 ml/min. CAC medio 88 mg/g y CPC 152.3 mg/g.

Las características en el perfil lipídico de los pacientes fueron: Colesterol total medio 171.4 mg/dl (81-307 mg/dl), c-HDL medio 51.6 mg/dl (19-98 mg/dl), c-LDL 97.48 mg/dl (52-165 mg/dl) y colesterol no-HDL medio 122.34 mg/dl (35-233 mg/dl).

88 pacientes iniciaron tratamiento con estatinas (64.23%) (Atorvastatina 38, Simvastatina 33, Rosuvastatina 17). 37 de ellos (27%) asociado además a ezetimiba. Sólo un paciente inició IPCSK9 (Evolomumab).

**Conclusiones y discusión:** Los genes mayormente involucrados en la PQRAD fueron PKD1 y PKD2.

Nuestros pacientes presentaron un perfil lipídico aterogénico caracterizado por cifras bajas de c-HDL y un colesterol no-HDL moderadamente elevado.

Un alto porcentaje de pacientes (40%) no había comenzado tratamiento hipolipemiantes de alta intensidad a pesar de presentar perfil lipídico alterado, lo que nos podría indicar el gran margen de mejora en el manejo preventivo cardiovascular en esta población.

Estos datos resaltan la fuerte asociación de un perfil lipídico alterado en pacientes con PQRAD y hace destacar la necesidad de un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuado del perfil lipídico en estos pacientes.

**151 UTILIDAD EN VIDA REAL DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO GLUCOSA EN EL SÍNDROME DE ALPORT**

C. RIVERA<sup>1</sup>, I. GALAN<sup>1</sup>, MV. PÉREZ-GÓMEZ<sup>2</sup>, M. FURLANO<sup>1</sup>, E. LUNA<sup>1</sup>, V. MARTÍNEZ<sup>1</sup>, A. SHABAKA<sup>1</sup>, J. NARANJO<sup>1</sup>, M. MILLA<sup>1</sup>, M. LÓPEZ-MENDOZA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NEFROLOGÍA. H.U. VIRGEN DEL ROCÍO (SEVILLA)

**El trabajo corresponde a un grupo de trabajo o un estudio multicéntrico:** GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS DE LA SEN (GTERH)

**Introducción:** El Síndrome de Alport (SA) tiene una historia natural variable sin tratamiento específico que la modifique salvo el bloqueo del Sistema Renina Aldosterona (BSRAA). Los Inhibidores del Cotransportador Sodio Glucosa Tipo 2 (iSGLT2) añadidos al BSRAA en la Enfermedad Renal Crónica (ERC) han demostrado beneficio. En sus estudios pivotales la representación del SA es anecdótica, por lo anterior proponemos la valoración en vida real del impacto de los iSGLT2 en desenlaces renales y globales en el paciente con ERC por SA.

**Metodología:** Se realizó un estudio multicéntrico observacional retrospectivo analítico en pacientes con ERC por SA tratados con iSGLT2 con una Tasa de Filtrado Glomerular Estimada (TFGe) mayor de 20 mL/min. Se evaluó la TFGe con modelos lineales de efectos mixtos con una transformación logarítmica. El modelo incluyó herramientas para evaluar la variabilidad individual, la interacción con el tiempo, así como covariables para evaluar su efecto en la TFGe. Paquete ImerTest en R (versión 4.4.1).

**Resultados:** Un total de 164 pacientes seguidos hasta 24 meses con una edad promedio de 53.6 años siendo el 59.1% mujeres. El 61.6% tenían Hipertensión Arterial, el 18.3% Diabetes Mellitus Tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular en un 7.9%. Por frecuencia el tipo de cadena afectada fue la COL4A4 (43,9%) seguida de la COL4A3 (28%) y COL4A5 (23,17%). La mediana basal de TFGe era de 57 ml/min y del Cociente Albumina/Creatinina (CAC) de 468,3 mg/g. El 92,5% en tratamiento con BSRAA y el iSGLT2 más usado la Dapagliflozina (93.9%).

Se realizó un cálculo de la pendiente de caída antes y después de la intervención comparados con Test T de Student que no mostraron diferencias estadísticamente significativas (pre vs post: 3,32 ml/min vs. 3,39 ml/min). En el modelo lineal mixto que incluye a la CAC como variable muestra que la pendiente postintervención es más negativa que la preintervención (Estimación (Log)=0.0079, p= 0.018). La intervención produjo una disminución estadísticamente significativa del CAC a los 12 meses (387,08 mg/g vs. 299,07 mg/g, p<0,001) y en el análisis por subgrupos la disminución fue mayor en el subgrupo con FG.

**Conclusiones:** El uso de los iSGLT2 en el SA mostró estabilidad en la TFGe y una reducción de la albuminuria mayor entre los pacientes con peor función renal, los cuales se beneficiaban más. Con estos resultados podríamos concluir que el uso de los iSGLT2 en vida real aporta beneficios añadidos al BSRAA en el paciente con ERC por SA.

## Resúmenes

## Enfermedades renales hereditarias

## 152 CASO CLÍNICO: BUROSUMAB COMO TRATAMIENTO DE NOVO EN UNA PACIENTE ADULTA CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X (XLH)

A. YUGUEROS<sup>1</sup>, A. VILAR<sup>1</sup>, A. MARTINEZ<sup>2</sup>, A. OLTRA<sup>1</sup>, J. HENAO<sup>1</sup>, J. OSMA<sup>1</sup>, T. MALEK<sup>1</sup>, S. AÑÓN<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL ARNAU VILANOVA Y LLIRIA DE VALENCIA (VALENCIA /ESPAÑA); <sup>2</sup>MEDICINA INTERNA. HOSPITAL ARNAU VILANOVA Y LLIRIA DE VALENCIA (VALENCIA /ESPAÑA)

La XLH es una enfermedad crónica que cursa con pérdida renal de fósforo y disminución en la síntesis de vitamina D, secundaria a un aumento del Factor de crecimiento Fibroblástico 23 (FGF23) causada por mutaciones del gen PHEX; con una amplia variabilidad fenotípica. La terapia convencional, en ocasiones no logra normalizar las alteraciones analíticas y frecuentemente presenta efectos adversos gastrointestinales. Actualmente se ha desarrollado un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado contra el FGF23 (burosumab); indicado inicialmente solo en edad pediátrica, y recientemente se ha incluido la indicación de tratamiento en Adultos.

Presentamos un caso de una mujer de 41 años, sin antecedentes de interés, con diagnóstico clínico de XLH desde la infancia: a nivel analítico con hipofosfatemia (Fósforo de 1,7 -2 mg/dl) secundaria a hiperfosfaturia (Fosfato en orina: 161mg/dL) con disminución de la reabsorción tubular de fósforo (RTP:16%), con niveles de Vitamina D y PTH en rango; sin asociar otras tubulopatías; y a nivel clínico con fracturas compatibles con osteomalacia. El estudio genético realizado no encontró ninguna variante patológica que explicara la enfermedad.

Inicia seguimiento en nuestro hospital en 2023, hasta ese momento en tratamiento con terapia de reemplazo convencional (sales de fosfato 4 veces al día y calcitriol) con regular tolerancia gastrointestinal y sin una corrección analítica.

Con todo lo anterior se decide solicitar nuevo estudio genético para incluir las nuevas variantes, y niveles de FGF23; resultando nuevamente un estudio genético negativo y unos niveles de FGF23 elevados: 537,5 pg/mL; confirmando el diagnóstico clínico de XLH. Se comenta el con comité de farmacia y se decide inicio de tratamiento con Burosumab, pautado de acuerdo a ficha técnica, iniciando en febrero 2025 con una buena tolerancia al tratamiento, sin reportar efectos adversos de momento; manteniendo niveles séricos de Fósforo entre 2,2-2,5 mg/dl. No ha presentado nuevas fracturas.

## 153 NEFROCALCINOSIS SEVERA E HIPOCITRATURIA CON VARIANTE EN SLC9A3R1: RESPUESTA A NUEVO TRATAMIENTO DE LIBERACIÓN RETARDADA DE CITRATO POTÁSICO Y BICARBONATO POTÁSICO EN PACIENTE CON ATR DISTAL

DA, DIANA ALVES PEREIRA<sup>1</sup>, DE, DIANA FEJO PIÑEIRO<sup>1</sup>, MC, MARIA JESUS CASTRO VILANOVA<sup>1</sup><sup>1</sup>MEDICINA INTERNA. COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE PONTEVEDRA (PONTEVEDRA/ESPAÑA)

**Introducción:** La acidosis tubular renal distal (ATRd) es una enfermedad rara, descrita hasta el momento por mutaciones en cinco genes. La forma de herencia, la presentación clínica y las alteraciones electrolíticas son propias a cada gen; sin embargo, la nefrocalcinosis y la litiasis son comunes.

**Material y métodos:** Se presenta el caso de una mujer de 50 años de edad con historia desde la adolescencia de nefrocalcinosis severa en TAC, litiasis de repetición con episodios de uropatía obstructiva e infección del tracto urinario recurrente - pielonefritis aguda (desde el 2011→17 ingresos) e hipocitraturia (<67mg/24 horas). Antecedente paterno de litiasis renal desde la edad adulta e hijo, con nefrocalcinosis, episodios esporádicos de infección del tracto urinario e hipocitraturia severa desde la infancia.

**Resultados:** El tratamiento convencional de la ATRd se basa en el uso de sales de bicarbonato o citrato, que en este caso no habían conseguido corregir adecuadamente las alteraciones metabólicas. Desde 2024, la introducción de Sibnaya<sup>®</sup> (formulación en gránulos de liberación prolongada de citrato y bicarbonato potásico) ha permitido un aumento significativo de la citraturia (515 mg/24 h) en pocos meses, con buena tolerancia gastrointestinal y una mejora destacada en la adherencia terapéutica (dos dosis diarias). Actualmente desde el inicio de está medicación, la paciente no ha presentado nuevas crisis renoureterales, se evalúa si este adecuado control metabólico logra reducir la progresión de la nefrocalcinosis (paciente intervenida mediante ECIRS bilateral), la formación de litiasis y el riesgo de evolución hacia enfermedad renal crónica. El estudio genético identificó una variante heterocigota c.458G>A (p.R153Q) en el gen SLC9A3R1, presente tanto en la paciente como en su hijo, lo que sugiere una posible base monogénica familiar.

**Conclusiones:** Un nuevo fármaco, Sibnaya<sup>®</sup>, parece que logra un óptimo control metabólico en la ATRd y, por lo tanto, evitaría crisis renoureterales e infecciones complicadas del tracto urinario. La agregación familiar observada, junto al posible fenómeno de anticipación genética y la implicación del gen identificado, podrían constituir una prometedora línea de investigación futura en el estudio de la ATRd.

## 154 ¿CUÁNTO NOS APORTA EL ESTUDIO GENÉTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?

J. AMPUERO MENCIA<sup>1</sup>, A. PUENTE GARCÍA<sup>1</sup>, P. FLORAD FAYAD<sup>1</sup>, R. MIRANDA HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, L. ALGREGRE ZAHONERO<sup>1</sup><sup>1</sup>NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA (MADRID/ESPAÑA)

**Introducción:** El diagnóstico genético de una enfermedad renal hereditaria (ERH) permite un diagnóstico etiológico definitivo y nos orienta en las manifestaciones clínicas que puede presentar el paciente, en su manejo y opciones terapéuticas, siendo la base de la medicina predictiva y personalizada. Además, permite ofrecer un asesoramiento genético preciso tanto del paciente como de sus familiares 1.

**Material y método:** Estudio observacional descriptivo sobre los estudios genéticos realizados en las consultas de Nefrología para completar estudio de la patología renal desde enero de 2018 hasta septiembre de 2024. El método de análisis genético fue por técnica genómica NGS (Next Generation Sequencing) por paneles basados en la incidencia conocida por patologías.

**Resultados:** Se han solicitado 111 estudios genéticos, de los cuales se dispone de 58 resultados al momento del análisis. El tiempo medio de demora desde la solicitud hasta disponer de resultados fue de 18 meses, lo que representa la limitación más importante de nuestro estudio. La causa más frecuente por la que se solicitó estudio genético fueron las enfermedades quísticas, representando un 45% (50) de las peticiones, seguido de patología glomerular (21%) destacando la sospecha de Síndrome de Alport (SA) y estudio de segregación familiar (15%). Los pacientes con resultados del estudio genético tienen una media de edad de 45 años y son un 46.6% de hombres (27).

La mayor rentabilidad del estudio genético se evidencia en la poliquistosis renal, de los 28 resultados recibidos, 15 (53%) son variantes patogénicas o probablemente patogénicas, 9 (32%) son variantes de significado incierto y 4 (14%) negativos para los genes de las poliquistosis. Las variantes encontradas fueron PKD1 en 14 pacientes, de los cuales 9 son truncante y PKD2 en 10 pacientes.

En cuanto a las peticiones por sospecha de SA, en un 25% se han detectado variantes patogénicas en los genes del colágeno tipo IV y en otro 25% variantes de significado incierto, siendo la mitad de nuestros resultados positivos variantes del gen COL4A3.

**Conclusiones:** El estudio genético es una herramienta diagnóstica, que nos ayuda en la clasificación de las ERH. En nuestro estudio, la poliquistosis renal presentó el mayor número de variantes patogénicas, siendo de menor rentabilidad en el diagnóstico de enfermedades del complemento y tubulopatías. El ofrecer el diagnóstico genético permite un conocimiento más preciso de las patologías de nuestros pacientes.