



## Cartas al Director

# Historia de dos hermanas con enfermedad renal: la genética manda

## Story of two sisters with kidney disease: genetics command

Sr. Director:

Los avances en tecnología y coste-eficiencia de los análisis de secuenciación masiva (NGS) están permitiendo que los laboratorios clínicos, como el nuestro, integren el diagnóstico genético en la rutina asistencial, en aras del nuevo escenario que nos brinda el horizonte de la medicina personalizada y de precisión, cuyo desarrollo está facilitando y mejorando la conexión entre los hallazgos anatómico-clínicos clásicos y los genéticos.

Por una parte, la enfermedad renal crónica (ERC) sigue creciendo entre personas mayores de 70 años, diabéticas e hipertensas, siendo en los varones donde la progresión es más acentuada; por otra, poco sabemos aún de la magnitud de la ERC hereditaria, que se estima entre el 30 al 70% y ya son numerosos los genes implicados en esta patología<sup>1</sup>.

Presentamos cómo se alcanzó el diagnóstico de una enfermedad glomerular hereditaria tras años de evolución de la misma. Se trata de dos casos de síndrome de Alport (SA), enfermedad sistémica caracterizada por afectación renal, otorrinolaringológica (ORL) y ocular, infradiagnosticada, y cuya verdadera incidencia y prevalencia se definirá en los próximos años, gracias al concurso de los estudios genéticos<sup>2</sup>.

Se expone el caso de dos hermanas de 39 y 33 años de padres consanguíneos. La hermana mayor debutó a los 11 años con síndrome nefrótico, microhematuria, hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia renal (creatinina sérica 1,7 mg/dL). La ecografía observó nefromegalia bilateral con pérdida de diferenciación cortico-medular y ligera ecogenicidad cortical. Se realizó una biopsia renal por microlumbotomía, la cual estableció el diagnóstico de glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo I (GNMPI). El tratamiento basado en esteroides y ciclofosfamida durante dos años no evitó la progresión de la insuficiencia renal, precisando un trasplante renal a los 13 años.

En la hermana menor se detectó microhematuria a los siete años de edad; ocho años después debutó con síndrome nefrótico y se estableció el diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) en la biopsia renal percutánea. La ERC fue progresiva y a los 19 años precisó hemodiálisis y trasplante renal un año después.

Años más tarde, ambas fueron diagnosticadas de hipoacusia neurosensorial bilateral, necesitando audífonos en la actualidad. En este contexto, y sospechando SA, en 2015 se ofrece realizar un estudio genético a la hermana mayor, en el que se identifica en homocigosis la variante c.345del(p.Pro116Leufs\*37) en el exón 6, en el gen COL4A3, descrita como patogénica de SA. En 2016, se confirma esta misma condición genética en la hermana menor.

El SA está relacionado con variantes en los genes COL4A3-A4 y A5 que afectan, respectivamente, a las cadenas  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  y  $\alpha 5$ , las cuales forman trímeros del colágeno tipo IV. Ante la imposibilidad de formar una red  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  (IV) en la membrana basal glomerular (GBM), esta se sustituye con una red  $\alpha 1$ ,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  (IV), que es insuficiente para mantener la permeabilidad glomerular normal<sup>3-4</sup>. Estas alteraciones, a nivel de microscopía electrónica son inespecíficas, y en microscopía óptica es común observar un patrón lesional de glomerulonefritis crónica no específica (GEFS)<sup>5-6</sup>.

El diagnóstico anatomopatológico precisa de técnicas de inmunohistoquímica específicas que puedan identificar la ausencia del epítipo de Alport en la GBM, y se puede sospechar en microscopía electrónica, donde las membranas basales consiguen estar globalmente adelgazadas «en vías de tranvía»<sup>7-8</sup>. Estas técnicas no se emplean de forma rutinaria, como fue nuestro caso, donde no existen antecedentes familiares. Por ello, sospechamos que algunos diagnósticos de GEFS podrían corresponder a SA u otras patologías.

El estudio genético ayuda al diagnóstico y se puede realizar de manera temprana y con función renal normal, más conveniente, así como de forma tardía, cuando ya las técnicas de tratamiento renal sustitutivo son precisas; además, tiene la ventaja de evitar los riesgos asociados con la propia biopsia renal y con la administración de tratamientos inmunosupresores innecesarios, como sucedió en nuestro caso.

Por otra parte, el mejor conocimiento de las variantes genéticas asociadas con ERC hereditaria servirá para: 1) definir la relación fenotipo-genotipo y establecer el pronóstico de la enfermedad<sup>6</sup>; 2) facilitar a los pacientes su participación en futuros ensayos clínicos<sup>3,9,10</sup> y 3) permitir el acceso de aquellas parejas que lo deseen a técnicas reproductivas que evitan la transmisión de la enfermedad a su descendencia,

como el test genético preimplantacional (TGP) y la donación de gametos<sup>11-12</sup>.

En resumen, alcanzar el diagnóstico correcto de la ERC hereditaria es una necesidad asistencial imperiosa en el siglo XXI: el estudio genético mediante paneles NGS y un adecuado estudio familiar con su correspondiente genograma nos permitirá definir cuál es la verdadera magnitud de la enfermedad, proponer medidas reproductivas preventivas y posicionar a nuestros pacientes en las mejores condiciones para que puedan participar en futuros ensayos clínicos.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cañadas-Garre M, Anderson K, Cappa R, Skelly R, Smith LJ, McKnight AJ, et al. Genetic susceptibility to chronic kidney disease - some more pieces for the heritability puzzle. *Front Genet.* 2019;10:453, <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.00453>.
- Gross O, Kashtan CE, Rheault MN, Flinter F, Savige J, Miner JH, et al. Advances and unmet needs in genetic, basic and clinical science in Alport syndrome: report from the 2015 International Workshop on Alport Syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:916-24, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw095>.
- Lin X, Suh JH, Go G, Miner JH. Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:687-92, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013070798>.
- Kashtan CE. Alport syndrome. *Kidney Int.* 1997;58:69-71.
- Sánchez-Saavedra V, Zaltzman-Girshevich S. Síndrome de Alport. Experiencia en el Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría. Trabajo de investigación para obtener el diploma de especialista en pediatría. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2001.
- Savige J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:1175-89, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-3985-4>.
- Zabala N. Síndrome de Alport II.- Diagnóstico y Tratamiento. *Electron J Biomed.* 2016;2:37-45.
- Tapia-Zerpa CE, Miyahira-Arakaki J. Autosomal recessive Alport syndrome. A case report. *Rev Med Hered.* 2008;19:25-8.
- Daga S, Donati F, Capitani K, Croci S, Donati F, Tita R, et al. New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:480-90, <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-019-0537-8>.
- Schievenbusch S, Strack I, Scheffler M, Hallek M, Dienes HP, Odenthal M, et al. AAV-Mediated gene transfer for the treatment of the Alport Syndrome. *Mol Ther.* 2009;17:316-7.
- Besser AG, Blakemore JK, Grifo JA, Mounts EL. Transfer of embryos with positive results following preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M): experience of two high-volume fertility clinics. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36:1949-55, <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01538-2>.
- Savige J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34:1175-89, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-3985-4>.

Mikel Barral-Juez<sup>a,\*</sup>, Carmen García-Rabaneda<sup>b</sup>, Antonio Miguel Poyatos-Andújar<sup>a</sup>, Margarita Martínez-Atienza<sup>c</sup>, Ana Isabel Morales-García<sup>d</sup>, Sonia Morales-Santana<sup>e</sup>, María Luz Bellido-Díaz<sup>f</sup>, Juan Antonio Bravo-Soto<sup>g</sup> y Rafael José Esteban-de la Rosa<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Sección de Genética Molecular, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>b</sup> Sección de Genética, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

<sup>c</sup> Sección de Genética Molecular, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>e</sup> Servicio de Proteómica, Instituto de Investigación Biosanitaria, Ibs. Granada, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

<sup>f</sup> Sección de Citogenética, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>g</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mbarraljuez@hotmail.com](mailto:mbarraljuez@hotmail.com) (M. Barral-Juez).

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.09.001>