

NIVELES BAJOS DE VITAMINA D (VTD) PREDICEN LA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD VASCULAR ATEROSCLEROTICA EN PACIENTES ASINTOMATICOS EN DIALISIS PERITONEAL (DP). ANALISIS PROSPECTIVO DEL ESTUDIO NEFRONA

Rodríguez-Carmona A.¹; Borrás Sans M.²; Novoa Fernández E.³; Calviño Varela J.⁴; Cigarrán Guldris S.⁵; López Prieto S.⁵; Betriu A.²; Valdivielso J. M.²; Fernández E.²; Pérez Fontán M.¹

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña¹; Hospital Arnau de Vilanova²; Complejo Hospitalario Universitario Ourense³; Hospital Lucus Augusti⁴; Hospital da Costa⁵

La prevalencia de aterosclerosis subclínica y los principales predictores de progresión de esta entidad han sido insuficientemente investigados en pacientes tratados con DP. Siguiendo un diseño prospectivo, multicéntrico y observacional, estudiamos 237 pacientes, tratados con DP por un mínimo de 3 meses, sin antecedentes conocidos de ningún tipo de enfermedad o evento cardiovascular previo, y procedentes de 37 unidades de DP en toda España. El estudio tenía como objetivos: 1) investigar la prevalencia de ateromatosis carotídea y/o femoral, comparada con la de un grupo de individuos sanos, apareados para edad y sexo, y 2) establecer los principales factores predictores de progresión de la enfermedad en pacientes en DP, durante un período de seguimiento programado de 24 meses. Se utilizó la ecografía vascular para caracterizar la enfermedad aterosclerótica subclínica. La progresión de la enfermedad se definió por al menos una de: aparición de al menos una nueva placa carotídea o desarrollo de un evento cardiovascular, durante el período programado de seguimiento de 24 meses.

La mayoría de los marcadores basales de riesgo cardiovascular escrutados eran más prevalentes en pacientes que en controles. El número de territorios carotídeos y femorales con placas fue también significativamente mayor en pacientes. Ciento veintitrés pacientes (51,9%) y 79 controles (33,5%) presentaron al menos una placa carotídea en la ecografía basal ($p < 0,0005$). El análisis multivariante identificó una mayor edad, el tercil más alto de proteína C reactiva (PCR) y niveles más bajos de 25OH vtD (pero no 1,25OH vtD) como predictores clínicos independientes de progresión de la enfermedad aterosclerótica. Cuando se introducían en el análisis estimadores objetivos de enfermedad vascular, el grosor íntima-media o la presencia de al menos una placa carotídea en la ecografía basal, pero nuevamente los niveles de PCR y 25OH vtD, se mantenían como predictores independientes de progresión de la enfermedad.

La enfermedad vascular aterosclerótica es muy prevalente en pacientes asintomáticos tratados con DP. Mayor edad, presencia basal de enfermedad vascular (estimada por grosor íntima media o presencia de placas carotídeas en ecografía) y niveles séricos de 25OH vtD y PCR se asocian, de manera independiente, con la progresión de la enfermedad aterosclerótica. Estos resultados pueden contribuir a mejorar la identificación de grupos de alto riesgo cardiovascular, que podrían ser subsidiarios de medidas intensivas de prevención.

ANÁLISIS GENÉTICO POR PANELES DE GENES SE DESCUBRE COMO UNA HERRAMIENTA CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO DE CIERTAS GLOMERULOPATÍAS, TUBULOPATÍAS Y ENFERMEDADES QUÍSTICAS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO COMPLEJO

Besada Cerecedo M. L.¹; Regueiro Casuso P.¹; Barcia de La Iglesia A. M.¹; Sobrino B.²; Amigo Lechuga J.²; Arhda N.³; Vázquez C.³; Fidalgo M.³; Díaz Rodríguez C.³; García-González M. A.¹

Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS) de Santiago de Compostela¹; Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica²; Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)³

Introducción: Una de las principales ventajas de la realización del estudio genético en las enfermedades hereditarias es la rotundidad en el diagnóstico clínico asociado a las mutaciones encontradas.

Material y métodos: Nuestro grupo ha sido pionero en el desarrollo de estrategias para el diagnóstico genético de las enfermedades renales hereditarias, en tres grandes grupos de enfermedad: enfermedades quísticas (hasta 72 genes), enfermedades glomerulares (26 genes) y enfermedades túbulo-intersticiales (36 genes), tomando ventaja de los nuevos métodos de Secuenciación Masiva de Nueva Generación (NGS).

Resultados: Tras someter a análisis genético a una cohorte de 73 pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad, pero con un diagnóstico clínico compatible con características fenotípicas de enfermedades hereditarias, hemos llegado a identificar la mutación causante de la enfermedad renal en el 31% de los casos (n=23). De estos, en el 78% de los casos correlacionaba el diagnóstico genético con el diagnóstico clínico adjudicado. De los 18 individuos sometidos al panel de enfermedad quística renal común rara y ultra-rara, identificamos la mutación en el 83% (n=15) de los casos, y de los cuales sólo un 47% concordaba con el diagnóstico clínico asignado. Con respecto a los pacientes sometidos al diagnóstico de enfermedades glomerular y de enfermedad tubular, el diagnóstico clínico concordaba con el genético en un 56% y 67% de los casos, respectivamente. En la mayoría de los casos, los errores de diagnóstico clínicos se asociaron con enfermedades sindrómicas con fenotipos muy parecidos, como por ejemplo Gitelman y Bartter. En algunos casos, se debía a fenómenos de interacción génica, donde la causa clínica se debe a la presencia más de una mutación en distintos genes relacionados funcionalmente.

Conclusiones: Gracias al diagnóstico genético panelizado por fenotipos de grupos de genes utilizando técnicas diagnósticas con elevado porcentaje de cobertura de los genes y una alta tasa de sensibilidad y especificidad, se pone de manifiesto la dificultad de proporcionar un diagnóstico clínico certero en ciertas patologías renales, especialmente las glomerulares y túbulo-intersticiales. Así mismo, esta estrategia desenmascara un alto número de casos asociados a fenómenos de interacción génica entre distintos genes, que actúan modulando la enfermedad y dificultando el diagnóstico clínico. Así pues, el diagnóstico genético por paneles demuestra ser una herramienta de incalculable valor para el diagnóstico clínico certero especialmente en patologías complejas como la enfermedad quística rara o ultrarara, las glomerulopatías y tubulopatías.

APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA HEPÁTICA (PLD) EN MODELOS ANIMALES PARA LA ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL (PKD)

Cordido A.¹; Lamas González O.¹; M. Bañales J.²; Barcia de La Iglesia A. M.¹; Watnick T.³; G. Germino G.⁴; Díaz C.¹; García González M. A.¹

Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS), Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS)¹; Biodonostia Health Research Institute - Donostia University Hospital²; University Of Maryland School Of Medicine³; Department Of Medicine, Johns Hopkins University School Of Medicine⁴

Introducción: La Enfermedad Poliquística Hepática (PLD) es un conjunto de desórdenes genéticos que se pueden manifestar en su forma recesiva o dominante, y que se puede manifestar en solitario o como principal manifestación extrarrenal asociada a la Poliquistosis Renal Autómica Dominante (PQRDA o ADPKD). La PLD se caracteriza por la dilatación del ducto biliar y/o desarrollo de quistes derivados de células epiteliales del ducto biliar y/o colangiocitos, los cuales progresivamente se hacen más severos resultando en una alta morbilidad y mortalidad debido a la ausencia de tratamientos efectivos.

Materiales y métodos: Utilizamos un modelo animal para la PKD como medio para testar diferentes aproximaciones terapéuticas. Dicho modelo es el ratón knockout condicionado Pkd1 cond/cond Cre que se considera el modelo animal de referencia para el estudio de la PKD, lo cual en parte es debido a que mimetiza las manifestaciones renales y extrarrenales presentes en humanos, como la PLD.

En base a estudios derivados de proteómica diferencia en riñón poliquístico (ASN/SEN 2015) profundizamos en el efecto fisiopatológico, histológico y funcional de varias aproximaciones terapéuticas, inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MTT) e inhibidores de la vasopresina (Tolvaptan).

Resultados: Observamos que el MTT, un inhibidor específico de metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) tiene un efecto beneficioso a nivel hepático a diferentes dosis (1-10 mg/kg), lo cual se manifiesta en una regresión completa de la cistogénesis y la restauración de la función hepática- Recientemente se ha aprobado en distintos países el uso de la primera terapia para la PKD, el Tolvaptan, un inhibidos de la vasopresina.

Tras el uso combinado de ambas terapias, MTT+Tolvaptan, observamos una mejora aditiva a nivel fisiológico como funcional revirtiéndose el fenotipo quístico de manera todavía más significativa que ambas drogas por separado. Dicha terapia combinada se convierte en una esperanza para el tratamiento definitivo de la PLD y PKD.

Conclusiones: Nuestro trabajo demuestra que la terapia combinada de Tolvaptan y MMT tiene el efecto más potente demostrado hasta el momento inhibiendo la cistogénesis y restaurando por completo la función hepática (y renal). Esta terapia combinada da luz a una nueva opción terapéutica y poniendo de manifiesto el rol clave de las metaloproteinasas y vasopresina en el desarrollo cistogénico.

Palabras clave: PLD, PKD, Tolvaptan, MTT, cistogénesis

RECIDIVA DE GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Otero Alonso P.; Fernández Rivera C.; Calvo Rodríguez M.; Villar Vázquez N.; Alonso Hernández A.; Ferreiro Hermida T.; López Muñiz A.; Leite Costa B. N.; Ribera Sánchez R.; Bravo González-Blas L. M.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

La poliangeítis con granulomatosis es, junto con la poliangeítis microscópica y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, uno de los principales subtipos de las vasculitis ANCA-asociadas. Su incidencia en el trasplante es del 2% en el programa de nuestro centro.

El caso clínico propuesto es el de un varón de 57 años, trasplantado renal en 2006 debido a enfermedad renal crónica secundaria a poliangeítis con granulomatosis (refractaria a ciclofosfamida), que presenta un nuevo brote de la enfermedad, resuelto tras tratamiento con esteroides y rituximab.

La manifestación inicial del brote fue la rectorragia, interpretada en un primer momento en el contexto de una diverticulitis, diagnóstico apoyado por los hallazgos del TAC abdominal que se le realizó. Posteriormente se evidenció una mala evolución del cuadro, con aparición de anemización, hemorragia pulmonar e insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Las manifestaciones del brote se determinaron tanto a nivel clínico (con rectorragia, hemoptisis, hemorragia pulmonar y deterioro de función renal), como analítico (aumento de ANCA-PR3 y parámetros inflamatorios - VSG y PCR e hipergammaglobulinemia) e histológico (con presencia de necrosis fibrinoide en 1 glomérulo en la biopsia renal realizada).

Paralelamente al tratamiento de soporte (con transfusiones de concentrados de hematíes y la realización de hasta 4 sesiones de hemodiálisis debido a la situación de fallo renal alcanzada), se inició tratamiento con esteroides y rituximab (1 ciclo semanal durante 4 semanas), con una evolución favorable ya destacable en la 1ª semana, siendo la creatinina plasmática al alta de 1.2mg/dl (tras 37 días de ingreso).

Si bien se describe en la literatura la posibilidad de recidiva de la granulomatosis con poliangeítis en el paciente trasplantado renal con tratamiento inmunosupresor activo, ésta es infrecuente. Las recomendaciones son favorables a su tratamiento con ciclofosfamida y esteroides si bien en este caso, dado el antecedente de refractariedad a la primera y el tratamiento activo con tacrolimus y micofenolato en el momento del brote, se decidió iniciar rituximab y esteroides, con resultado favorable (determinado éste por el cese de la clínica, la recuperación de la función renal y el descenso de anticuerpos ANCA-PR3).

En nuestra serie éste se trataría del tercer caso de recidiva de una vasculitis en el trasplante, siendo el primero tratado con rituximab.

DESARROLLO COMPLETO DE ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO COSTE/EFICIENTES PARA LA POLIQUISTOSIS RENAL EN BASE AL ÍNDICE DE MUTAGÉNESIS POBLACIONAL O NECESIDADES ESPECÍFICAS

Besada Cerecedo M. L.¹; Sobrino B.²; Amigo Lechuga J.²; Regueiro Casuso P.¹; Barcia de La Iglesia A. M.¹; Durán M.³; Vázquez C.³; Carracedo A.²; Díaz Rodríguez C.³; García-González M. A.¹

Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS) de Santiago de Compostela¹; Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica²; Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)³

Introducción: La poliquistosis renal (PKD) se clasifica en tres grupos: Autosómica Dominante (PQRAD), con mutaciones en los genes PKD1 y PKD2, Autosómica Recesiva (PQRAR), mutaciones PKHD1, y sus formas atípicas. Nuestro grupo ha sido pionero en el desarrollo de estrategias genéticas para el diagnóstico genético de la poliquistosis. Dichas estrategias se han basado en métodos tradicionales de secuenciación del ADN (SANGER, Athena Diagnostics, Inc USA) y, recientemente, en métodos modernos de Secuenciación Masiva de Nueva Generación (NGS) diseñados en base a incidencia poblacional de los genes más mutados: [1] panel con los 8 genes mutados más comunes en la población (Test de Ciliopatías Comunes), y [2] panel con los 72 genes asociados a Poliquistosis Renal rara y ultra-rara (Test de Ciliopatías Poco Comunes). La utilización de técnicas NGS en genes con pseudogenes como PKD1 (6 pseudogenes conocidos de alta homología, 98%, con PKD1), está altamente desaconsejada debido a las altas tasas de falsos positivos y falsos negativos.

Material y métodos: Para solventar este problema, nuestro grupo ha desarrollado dos estrategias considerando: a) Las regiones génicas con mayor índice mutagénico (incluye exclusivamente, la región replicada de PKD1, exones 1-34), b) región completa de los genes PKD1 y PKD2.

Resultados: Aplicamos esta estrategia a una cohorte de 49 pacientes con PKD y variantes génicas conocidas previamente (Casos Control) y obtuvimos una cobertura real óptima del 100%. Las variantes obtenidas tras la secuenciación se filtraron por medio de variant counter (algoritmo informático que desarrollamos para el filtrado de variantes reales y probablemente patogénicas, descartando aquellas que no lo son), y fueron validadas por secuenciación tradicional Sanger. De un total de 237 variantes identificadas, el 82,7% fueron descartadas por variant counter. El 17,3% restante, fueron validadas por Sanger, resultando el 70% verdaderos positivos, con una sensibilidad y especificidad del 100%.

Conclusiones: Actualmente poseemos todas las posibles estrategias genéticas para abordar la secuenciación de las distintas Poliquistosis en base a las necesidades de cada caso, pensadas de manera coste/eficiente: 1) Panel para la región mutagénica responsable de la mayoría de poliquistosis recogidas en la población (85% de las mutaciones quísticas caen en la región que comprende los exones 1-34 del gen PKD1), 2) Panel para las Poliquistosis Autosómicas Dominantes, 3) Panel para las enfermedades poliquísticas más comunes en la población, 4) Panel para enfermedad común, rara y ultrarara para todos los genes quísticos renales conocidos hasta el momento y, por último, 6) Secuenciación SANGER.

ANGIOSARCOMA EPITELIOIDE METÁSTASICO SOBRE UNA FÍSTULA ARTERIOVENOSA

Leite Costa B. N.; Fernández Rivera C.; Calvo Rodríguez M.; Hermida Romero T.; López Muñiz A.; Ferreiro Hermida T.; Alonso Hernández A.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Los angiosarcomas son tumores raros, suponiendo <1% de los sarcomas, y agresivos, con una media de supervivencia a los 5 años del 20% y mediana se supervivencia entre 11 y 15 meses.

A pesar de que muchos pacientes con angiosarcoma (50-80%) se presentan con enfermedad local, algunos (20-45%) tienen enfermedad metastásica a distancia.

A continuación se presenta un caso clínico de una paciente trasplantada renal con un angiosarcoma epitelióide de alto grado sobre una fístula arteriovenosa con metástasis pulmonares.

Mujer 70 años que acude a urgencias por disnea. Había recibido un trasplante renal de donante cadáver en el año 2007 por una enfermedad renal crónica de etiología no filiada, con creatinina en plasma basal de 1.4mg/dL. Recibía tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato de mofetilo y esteroides. Previo al trasplante realizaba hemodiálisis mediante FAVI braquiocefálica que necesitó intervención quirúrgica en el año 2012 por aneurisma venoso. Presentaba sobre la FAVI dolor, habiéndose realizado ecodoppler que resultó normal. Se inició en urgencias tratamiento antimicrobiano de amplio espectro ante la sospecha de infección respiratoria. Ante la mala evolución se realizó TAC torácico de control evidenciándose lesiones pulmonares compatibles con metástasis. Se procede a realizar una biopsia pulmonar para tratar de filiar el origen primario del tumor, siendo compatibles las lesiones con angiosarcoma. Ante la presencia de metástasis pulmonares de un angiosarcoma primario de origen desconocido, se realizó arteriografía de FAVI que pone de manifiesto una masa muy bien vascularizada en dicha localización. Se realizó biopsia de la lesión siendo compatible con angiosarcoma epitelióide.

En pacientes con metástasis irresecables debe plantearse tratamiento paliativo para prevenir síntomas, rápida progresión de la enfermedad y en algunos casos prolongar la supervivencia.

En nuestro caso se inició tratamiento con paclitaxel semanal con buena evolución a los 5 meses tras el diagnóstico.