

DEVELOPMENT OF STRATEGIES FOR GENETIC DIAGNOSIS OF HEREDITARY GLOMERULOPATHIES TUBULOPATHIES AND CYSTIC KIDNEY DISEASES BY THE SEQUENCING SETS OF GENES.

Besada Cerecedo, María Lara (1); Carrera Cachaza, Noa (1); García Murias, María (1); Barcia de la Iglesia, Ana María (1); Amigo Lechuga, Jorge (2); Sobrino Rey, Beatriz (2); Díaz Rodríguez, Cándido (3); García-González, Miguel Ángel (4)

(1) Laboratorio de Genética y Biología del Desarrollo de las Enfermedades Renales del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela,

(2) Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica,

(3) Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela,

(4) Grupo de Nefrología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela-Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica

Introduction

Accurate clinical diagnosis in certain renal pathologies, especially glomerular and tubular disease, has proven to be difficult, as different pathologies may appear as clinical phenocopies. Genetic studies have the advantage of ensuring an accurate diagnosis and anticipate the disease. The implementation of NGS technology into routine genetic diagnostic practices allows the screening of large sets of genes in a single test.

Methods

Our group, based on the clinical classification, generated different panels for the sequence of renal disease genes in single tests: (1) panel for cystic kidney disease (up to 72 genes) (2) panel for glomerular disease (26 genes) and (3) panel for tubular disease (36 genes). Also, our group solved one of the limitations of conventional pre-designed NGS kits for target enrichment in regions with high homology pseudogenes (such as the *PKD1* gene) by developing particular primers to amplify specifically the replicated region of *PKD1* gene (exons 1-34).

Results

Our technology proved to be more efficient compared to other technologies used in the diagnostic routine. By analyzing a cohort of 291 families with PKD clinical diagnosis, we identified the causal mutation in 88% (n=255) of the families. In 94% (n=240) of these cases the clinical and genetic diagnosis were concordant. Of the 71 patients with a clinical diagnosis of glomerular disease and 31 with tubular disease subjected to genetic analysis, we identified the causal mutation in 62% (n=44) and 52% (n=16) of the cases, respectively. The concordance between genetic and clinical diagnosis was 66% (n=29) for the glomerular cohort and 69% (n=11) for tubular cohort. Most cases of misdiagnosis were associated with syndromic diseases with very similar phenotypes, such as Gitelman and Bartter syndromes.

Conclusions

The strategy of grouping genes by phenotype for genetic testing proved to be efficient in finding the causal mutation. Our results make clear the need of a genetic test to avoid misdiagnosis of certain renal pathologies.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) Y ESTATUS SOCIOECONÓMICO (SES). ESTUDIO EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESPAÑA (EPIRCE)

Otero González, Alfonso (1); De Francisco, ALM (2); Gayoso Díaz, Pilar (3); García López, Fernando (4)

(1)C.H Universitario Ourense, (2) CH Universitario Valdecilla, (3) CS Oroso IDIS Santiago, (4) ISC Carlos III. Madrid

Introducción

Las desigualdades socioeconómicas, son un problema clave en Salud Pública.,pero los FRCV convencionales solo explican parcialmente la relación entre SES y nivel de salud. En ERC, es posible que un bajo grado de “inflamación crónica” que comienza en edad infantil y se acrecienta por los efectos acumulativos del SES, se traduzca en la vida adulta en mayor disfunción endotelial, acortamiento del telomero, mayor envejecimiento (1) y mayor consumo de fosforo y en consecuencia mayor incidencia de ERC (2)

Objetivo

Analizar la relación entre SES y su relación con la incidencia de ERC, en la población del estudio EPIRCE

Material y Métodos:

Datos de estudio EPIRCE (3) el nivel de estudios **y situación laboral se** utilizó criterio de la British Register General (4) La Metodología estadística utilizada fue comparación de medias (t-Student) y análisis multivariante

Resultados (Tabla1) La población analfabeta tiene más edad. Es más hipertensa, mas dislipemica y con menor GFR y mayor Al/cr significativamente frente a niveles más elevados de SES

Tabla 1: distribución según nivel de estudios de función renal, y FRCV.

	A/SE n=78	1º Gr n=1392	2º Gr A n=253	2º Gr B n=518	3º Gr A n=242	3º Gr B n=194
Sexo mujer ***	79.5%	60.1%	52.4%	52.5%	61.2%	55.4%
Edad, años ***	65.6 (62.8, 68.3)	55.6 (54.8, 56.4)	46.6 (44.8, 48.3)	40.5 (39.4, 41.5)	38.8 (37.1, 40.5)	37.4 (35.7, 39.2)

IMC	30.5	28.5	26.8	26.3	25.5	25.2
kg/m²	(29, 32)	(28.2,28.7)	(26.3,27.5)	(25.8,26.8)	(24.9,26.1)	(24.6,25.9)

Circ. C.	98.8	94.4	91.1	88.4	85.4	85.6
cm	(95.3,102.3)	(83.7,95.1)	(89.4,92.9)	(87.2,89.5)	(83.6, 87.4)	(83.7,87.5)

PAS	149.5	136.5	128.3	124.5 (122.9,	122.3	121.7
mm Hg	(143.1, 156)	(135.4, 137.7)	(125.8,130.7)	126)	(120.2, 124.5)	(119.3, 124.1)

Gluc.	112.4	98.7	94.7	90.7	89	89.1
mg/dL ***	101.9, 122.8)	(97.4, 100)	(92.2, 97.2)	(89.2, 92.1)	(86.3, 91.7)	(86.5, 91.8)
Col total	208.8	207.6	207.8	197.9	196.2	195.2
mg/dL ***	(199.1,218.5)	(205.6, 209.7)	(202.7,212.5)	(194.7,201.1)	(191.4, 201.1)	(189.5, 200.9)
HDL Col	72	72.5	71.4	71.4	75.1	72.8
mg/dL	(67.2,76.9)	(71.5, 73.4)	(68.6,74.1)	(69.6, 73)	(72.8,77.2)	(69.9, 75.6)
Urato *	4.8	4.8	4.8	4.7	4.5	4.7 (
	(4.5,5.2)	(4.8,4.9)	(4.6, 5)	(4.6, 4.8)	(4.4, 4.7)	4.5,4.9)
Ob. ***	53.8%	32.1%	22.4%	18.8%	16.1%	12.8%
D M						
***	21.8%	14%	9.1%	4.4%	3.3%	2.6%
HTA	73.1%	52.8%	34.3%	25%	20.7%	21.5%

eGFR	74.5	83.1	88.6	93.6	91.6	93.6
***	(70.4,78.6)	(82.2,84.1)	(86.6,90.6)	(92.3,94.9)	(89.5,93.7)	(91.4,95.8)
ACR	18.2	10.6	10	7.5	7.8	6.5 (4.6,8.4)
mg/gr	(10.1,26.4)	(9.4,11.7)	(6.8,13.2)	(6.2,8.9)	(6,9.7)	

Conclusiones: La población con peor SES tiene mayor tasa de FRCV convencionales y más incidencia de ERC.

Bibliografía.-

- 1.- Paul G. Shiels, et al. Ccelerated Telomere Attritionls Associated with Relative House hold In come, Diet and Inflammation in the So Bid Cohort Plos One, .2011, 6-7
- 2.- Ruth McClelland, et al. Accelerated ageing and renal dysfunction links lower socioeconomic tatus and dietary phosphate intake . Aging 2016,8,6,1-15
- 3.- A. Otero González; ALM de Francisco, P. Gayoso, F. García, on behalf of the EPIRCE Study Group Prevalence of chronic renal disease in Spain:Results of the EPIRCE study Nefrologia 2010;30(1):78-86
- 4.- Domingo A, Marcos J. Propuesta de un indicador de clse social basado en la ocupación Gac Sanit 1997; 11: 205-213.

TASAS ELEVADAS DE INGESTA PROTEICA ASOCIAN UN DECLIVE ACELERADO DE LA FUNCIÓN RENAL RESIDUAL (FRR) EN PACIENTES TRATADOS CON DIÁLISIS PRITONEAL (DP)

Otero Alonso, Pablo (1); López Iglesias, Antía (2); Bravo González-Blas, Luis (2); García Gago, Leticia (2); Astudillo, Daniela (2); Rodríguez-Carmona, Ana (2); García Falcón, Teresa (2), Pérez Fontán, Miguel (2)

(1)Hospital Lucus Augusti (Lugo), (2)Hospital Universitario de A Coruña

La preservación de la FRR es un objetivo prioritario en DP. La influencia de la ingesta proteica sobre este parámetro no ha sido estudiada suficientemente. Siguiendo un diseño observacional, estudiamos 336 pacientes incidentes en DP, con un seguimiento mínimo de 6 meses y estimaciones seriadas disponibles de ingesta proteica y FRR. La variable principal de estudio fue la ingesta proteica media en los primeros 4 meses de tratamiento (tasa normalizada a peso seco ideal de la aparición de nitrógeno ureico nPNA). Las variables resultado fueron la tasa absoluta de declive de la FRR (aclaramiento medio) y la proporción de pacientes con una caída >50% de la FRR al final del primer año en DP. Aplicamos estrategias univariantes y multivariantes de análisis, teniendo en cuenta las principales variables de control que pudieran interferir en la asociación entre nPNA y FRR.

La media de nPNA en los primeros 4 meses fue de $1,23 \pm 0,33$ g/Kg/día, mientras que la tasa general de declive de la FRR fue de $-0,13 \pm 0,29$ mL/m/mes. Sesenta y nueve pacientes (25,1%) perdieron >50% de la FRR basal a lo largo del primer año. El análisis univariante mostró asociaciones consistentes entre la variable de estudio, por un lado, y la FRR basal ($r=0,32$, $p<0,0005$) y su ritmo de declive ($r=-0,23$, $p<0,0005$), por otro. Las últimas dos variables también mostraron correlación entre ellas ($r=-0,36$, $p<0,0005$). El análisis multivariante identificó a nPNA como predictor límite de la tasa de declive de FRR (odds ratio 1,09 por 0,10 g/Kg/día, IC 95% 0,99-1,19, $p=0,058$), y como marcador consistente de riesgo de perder >50% de la FRR basal en el primer año (OR 1,15 por 0,10 g/Kg/día, IC 95% 1,04-1,27, $p=0,006$). Un análisis secundario mostró que los niveles de nPNA por encima de 1,40 g/Kg/día eran los que parecían asociar un riesgo específico de declive rápido de la FRR.

En conclusión, tasas elevadas de ingesta proteica durante los primeros meses en DP asocian mayor riesgo de declive acelerado de la FRR, en pacientes incidentes en DP. Nuestros resultados resaltan la conveniencia de mantener un equilibrio entra una ingesta proteica suficiente para prevenir la malnutrición y el desgaste proteico-energético, y una restricción prudente en pacientes normonutridos con tasas de ingesta proteica en el límite alto o por encima de las recomendaciones actuales