

...Y EL POLIMORFISMO A986S ES LA MADRE DEL “MAL DE LA PIEDRA”, LA ARRITMIA Y LA MIGRAÑA

Crucio López, María; Lizet Rivera, Lorena; Temes Alvarez, Borja; Otero González, Alfonso
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

Introducción: La prevalencia de Litiasis Renal en España es el 5-10% y la incidencia es máxima entre los 40 y los 60 años. La tasa de recurrencias se sitúa entre el 26 y el 53% a los 10 años, y a lo largo de la vida entre el 60 y el 80%, y guarda relación con la presencia de antecedentes familiares y de factores de riesgo

El 80% de los “cálculos” están compuestos de Calcio y la Hiper calciuria Idiopática es la causa primaria en el 40% de los casos. y el 20% tienen historia familiar de litiasis.

Caso clínico: Paciente de 47 años de edad remitida por Litiasis renal desde 2002. y episodios frecuentes de cólicos nefríticos y tratada con LOEC y con ITUs de repetición (generalmente por E. Coli multirresistente). Otros datos: Osteoporosis, migrañas, amenorrea. Episodios repetidos de taquicardia con Ecocardiograma, holter y cateterismo Normal. 1 hermano con Litiasis

Tabla 1.- Datos bioquímicos relevantes

AG(p)	Ca mg/dl	K mEq/L	Mg mg/dl	Ald/R	PTH Pg/mL	AG(o)	pH	Ca/Cr	Ca/citr	Mg m/Kg/24h	RTP
10	9,5	4,4	1,90	249	10	56,5	6,08	4,7	0,38	2,1	84,6

Test de CLNH4: Negativo

Ecografía renal: Focos ecogénicos milimétricos renales bilaterales, el mayor en el grupo calicial inferior del riñón derecho de 0,36 cm, compatibles con microlitiasis

Se diag. de Hiper calciuria-Hiperuricosuria familiar y se inicia trat^o con HCTZ que se suspende 2 años más tarde por Hipopotasemia.

En 1.9.19 ingreso en Neurología por pérdida de fuerza en MII. El estudio neurologico incluidos Bandas oligoclonales fue negativo.

Estudio genético (1.6.16) Variante genética en exón 7 del gen CaSR :122003757G>T, c.2956G>T; p.A986S en heterocigosis .El estudio del hermano (6.5.19) muestra la misma variante genética: c.2956G>T

Comentarios: La litiasis renales monogénicos son enfermedades raras, ya que representan casi el 2% de los casos de nefrolitiasis en adultos y en este caso el polimorfismo p.A986S estaba considerada como una variante de significado incierto, que se confirma su patogenicidad con el estudio familiar y la entidad de Hipocalcemia Autosómica Dominante explica la patología asociada de osteoporosis-taquicardia –parestias

Es necesario una mejor conciencia de las raras formas monogénicas de nefrolitiasis para el diagnóstico y el tratamiento tempranos necesarios para prevenir o retrasar sustancialmente la progresión de la enfermedad renal

EXPERIENCIA EN CALCIFILAXIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Rivas Oural, Alba; Astudillo Cortés, Elena; Banegas Deras, Eduardo Josué; Barrera Baena, Pedro; Rodríguez García, Minerva; Vidau Argüelles, Pedro; Morán Fernández, Luis Fernando; Bande Fernández, José Joaquín; Rodríguez Suárez, María del Carmen; Díaz Corte, María del Carmen
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Presentamos una serie de 7 casos de calcifilaxia recogidos en el Hospital Universitario Central de Asturias desde septiembre de 2006 a septiembre de 2019.

Objetivos:

1. Identificación precoz del cuadro clínico
2. Reconocer factores predisponentes
3. Evaluar la situación clínica y el desarrollo del cuadro
4. Control de la infección y desnutrición concomitantes
5. Tratamientos dirigidos al control del metabolismo óseo mineral y a disminuir el proceso de calcificación

Desarrollo del estudio

El 100% de los pacientes eran mujeres, la media de edad era de 67 años. El 100% de las pacientes eran hipertensas, solo un 28% (n=2) presentaban dislipemia, un 43% (n=3) diabetes mellitus y un 57% (n=4) obesidad. El 57% (n=4) de las afectadas estaban bajo tratamiento con warfarina. La enfermedad renal crónica de base más frecuente era la nefropatía diabética estando el 57% (n=4) de las pacientes en terapia renal sustitutiva. El 57% (n=4) de las pacientes presentaban una localización distal del cuadro. Solo una de las pacientes se negó a recibir tratamiento.

El 71% (n=5) presentaban hiperparatiroidismo secundario con cifras de PTH media de 380 pg/dL junto con niveles de Ca 2,25 mmol/L y P 1,34 mmol/L. El nivel medio de albúmina era 34 g/L y la fosfatasa alcalina 116,6 U/L. La función renal media de las pacientes fuera de terapia renal sustitutiva era una Crea 4,49 mg/dL y urea 112 mg/dL.

En los pacientes en TRS el tratamiento se realizó con hemodiálisis diaria, cinacalcet, pamidronato, tiosulfato y terapia de vacío sobre la herida, en 2 de las pacientes sustitución de warfarina por apixaban 2.5 mg cada 12 horas. En 2 pacientes se llevó a cabo el desbridamiento quirúrgico y mecánico y en 1 de ellas el desbridamiento biológico con larvas estériles (*Lucilia sericata*). Pese al tratamiento realizado el 57% (n=4) falleció.

Conclusiones

La calcifilaxia es una entidad poco frecuente con elevada morbimortalidad pese al adecuado tratamiento. Este debe ser individualizado y combinar diferentes terapias tanto de control de las alteraciones del metabolismo óseo mineral como de los factores de riesgo cardiovascular. Es prioritario el diagnóstico precoz y estudios multicéntricos para valorar el tratamiento más adecuado de esta patología.

NEW THERAPEUTIC APPROACH BASED IN INHIBITION OF METALLOPROTEASES IN POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE.

Cordido, Adrián (1); Núñez-González, Laura (1); Cándido, Díaz (2); Carracedo, Ángel (3); García-González, Miguel A (3)

(1) Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS); (2) Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago; (3) Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica.

Introduction

Polycystic Kidney Disease (PKD) is a group of genetic disorders characterized by the presence by multiple cysts in the renal parenchyma, as well as others extrarenal manifestations such as hepatic cysts (Polycystic Liver Disease or PLD). Mutations in genes PKD1 and PKD2 caused the dominant form called ADPKD, by other band mutation in PKHD1 caused the recessive form or ARPKD.

To this day, it have been reported several altered molecular pathways in the PKD but the key mechanism of cystogenesis (process by which cysts are formed) remains unmask. In that studio, with the use of animal models we reported a study about metalloproteases or MMPs of Extracellular Matrix (ECM) in the renal and hepatic cystogenesis and its therapeutic potential.

Material and methods

We use the rodent models *Pkd1^{cond/cond} TamCre* y *Pkdh1^{del3-4/del3-4}*, models of ADPKD and ARPKD respectively, as well as for the study at molecular level of the role of the MMPs, as models for the testing of a new therapeutic approach, called MTT.

Furthermore, the understanding of the disease has been addressed by histological (immunofluorescent and immunohistochemical), pathophysiological (renal and/or hepatic function) and transcriptomic (RT-qPCR) techniques.

Results

We have realized a complete study of the MMPs present in kidney and liver of our animal models, as well as have studied different pro-fibrotic and inflammatory markers related to the enzymatic activity of MMPs. Our study indicates that in renal and hepatic cystogenesis the levels of these markers and genetic expression of MMPs are increased, and therefore that this molecular pathway may be a possibility of therapeutic approach.

MTT is an inhibitor of the extracellular matrix metalloproteinases that our group wanted to test as a possible therapy for ADPKD and ARPKD. We have seen that MTT inhibits the gene expression of several MMPs, reduces renal and hepatic fibrosis, improves renal function and inhibits renal and hepatic cystogenesis.

Conclusion

In this work, we evaluate the role of matrix metalloproteases (MMPs) in the cystogenesis of PKD. In addition, the MMP inhibitor MTT was examined in two different rodent models reducing hepatic and renal cystogenesis, and offering a new possible approach.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN TRASPLANTE RENAL DE DONANTE VIVO ABO INCOMPATIBLE

Astudillo Jarrín, Daniela Estefanía (1); García Gago, Leticia (1); Rodríguez Magariños, Catuxa (1); Erráz Guerro, Sara (2); Fernández Rivera, Constantino (1); Calvo Rodríguez, María (1); López Muñiz, Andrés (1); Ferreiro Hermida, Tamara(1); Alonso Hernández, Ángel (1) (1) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; (2) Hospital Universitario de Jerez

El sangrado es una complicación frecuente reportada en trasplante renal ABO incompatible, generalmente leve asociada a técnicas de aféresis. Identificar los factores relacionados es fundamental para evitar reintervención.

Objetivo: determinar la frecuencia de hemorragias/hematomas de este tipo de trasplante realizado en nuestro hospital.

Métodos: estudiamos 48 pacientes con una edad media de $50 \pm 10,9$ años. Tasa de contraindicación de una edad media de $50,9 \pm 10,9$ años. Seguimiento $44,6 \pm 30,9$ meses. Acondicionamiento: rituximab 375 mg/m^2 , tacrólimus, micofenolato mofetilo o micofenolato sódico, prednisona, plasmaféresis (PFS)/inmoadsorción (IA) con columnas de Glycosorb® e inmunoglobulina intravenosa. Títulos de isoaglutininas aceptados para trasplantar: IgG e IgM inferiores a 1:8.

Resultados: isoaglutininas preproceso: IgG $1:124 \pm 1:140$, IgM $1:77 \pm 1:55$. Tras 6 ± 3 sesiones, la IgG descendió a $< 1:8$ en 47 pacientes, a $< 1:16$ en 1; la IgM fue $< 1:8$ en todos. 24 pacientes (50%) presentaron hematoma postoperatorio de los que 7 (14,6%) tuvieron que ser reintervenidos y 29 (60,4%) necesitaron transfusión. La reintervención se realizó en 6 pacientes que habían recibido PFS y en 1 paciente con ambas técnicas. La necesidad de transfundir fue en 19 pacientes que recibieron PFS, en 6 con IA y en 4 con ambas técnicas. La presencia de hematoma se produjo en 15 pacientes que recibieron PFS, en 5 con IA y en 4 con ambas técnicas (sin significación estadística). No encontramos diferencias en (p^{\wedge} hematoma, 7 reintervenciombocitopenia pretrasplante: 104 ± 23 vs $170 \pm 45 \times 10^3$ con ambas técnicas hematoma, 7 reintervenciombocitopenia pretrasplante: 104 ± 23 vs $170 \pm 45 \times 10^3$ ($p < 0,001$) que la PFS o $149 \pm 13 \times 10^3$ con ambas técnicas ($p = 0,09$) y unos niveles de fibrinógeno más altos pretrasplante: 210 ± 80 vs 156 ± 73 que PFS o 141 ± 27 con ambas técnicas (sin significación estadística). La supervivencia del paciente fue del 97 % y del injerto del 95% al año y 93% a los 5 años.

Conclusiones: las complicaciones hemorrágicas en trasplante renal ABO incompatible es frecuente asociado a técnicas de aféresis, sin repercusión en el pronóstico y supervivencia del paciente. Identificar el riesgo en estos pacientes resulta fundamental para evitar reintervenciones.

TOWARDS A FUNCTIONAL STUDY OF GENETIC VARIANTS OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE FOR IMPROVING THE STUDY AND DIAGNOSE OF HEREDITARY KIDNEY DISORDERS

Martínez Pulleiro, Raquel (1,2) ; Díaz Rodríguez, Cándido (3) ; Carracedo Álvarez, Ángel (2,4); García Murias, María (1,2); Cordido Eijo, Adrián (1,2); Barcia de la Iglesia, Ana (1,2); Vizoso González, Marta (1,2); Allegue Toscano, Catarina (2,5); García González, Miguel A. (1,2,4); Carrera Cachaza, Noa (1,2)

(1) Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS); (2) Grupo de Medicina Xenómica (GMX); (3) Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS); (4) Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX); (5) Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS)

Introduction and objectives

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common monogenic hereditary kidney disease, caused by pathogenic variants in *PKD1* or *PKD2* genes, mainly. Affected people develop renal cysts progressively throughout their lives and they start end-stage renal disease (ESRD) in the fifth or sixth decade of life.

Sometimes, genetic diagnosis is complicated because we cannot clearly determine the effect of all candidate variants found in a patient after a genetic screening. They must be classified as variants of uncertain significance (VUS). Addressing the problem of VUS is one of the biggest challenges in current genetics and a solution for it is the functional study.

Here, we intend to establish the basis for a future *in vitro* functional study that allows us to evaluate variants of uncertain significance in *PKD1*, found in ADPKD patients with a non-conclusive genetic diagnose.

Material and methods

Firstly, we screen the renal patient's database from IDIS (Health Research Institute of Santiago de Compostela) Nephrology laboratory in order to find ADPKD patients with non-conclusive genetic diagnose. In these cases, we look for variants of uncertain significance that segregate within the family. Using linkage and sequence data, we develop a kinship study.

After that, we designed a functional study for *PKD1* genetic variants based on the results of Boletta et al. using MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) cells, because it is an epithelial cell line that forms cysts spontaneously.

Results

We found 2 *cis* variants in *PKD1*, A1368V and E3068Q, classified as variants of uncertain significance and likely neutral, respectively. They were found together in two families from the studied cohort. After a segregation study we confirm that both variants segregate perfectly with the disease within the two families. Furthermore, we did a kinship study that reveals a highly possible family relationship between both families.

Moreover, the selected variants give us the opportunity to study a possible *cis* dose effect. That is, both variants separately are not pathogenic but together, in the same chromosome, they are. Currently, we are starting the designed functional study.

Conclusion

This work pretends to establish a functional study able to classify variants of uncertain significance of *PKD1*. Thereby, we can get a clear result that allows clinicians to give a reliable diagnosis and prognosis to patients.