



Memorias del III Evento Científico
y I Seminario Webinar

Enfermedades Renales Hereditarias: Nefronoptosis³ una variedad en Los Andes Venezolanos

Carmen J. Fernández R. - Coordinadora Editorial



Enfermedades Renales Hereditarias: Nefronoptosis³ una variedad
en Los Andes Venezolanos



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES



PUBLICACIONES
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

Autoridades universitarias

• Rector

Mario Bonucci Rossini

• Vicerrectora Académica

Patricia Rosenzweig Levy

• Vicerrector Administrativo

Manuel Aranguren Rincón

• Secretario (E)

Manuel Joaquín Morocoima

SELLO EDITORIAL PUBLICACIONES DEL VICERRECTORADO ACADÉMICO

• Presidenta

Patricia Rosenzweig Levy

• Coordinadora

Marysela Coromoto Morillo Moreno

• Consejo editorial

Patricia Rosenzweig Levy

Marysela Coromoto Morillo Moreno

Marlene Bauste

María Teresa Celis

Jonás Arturo Montilva

Joan Fernando Chipia L.

María Luisa Lazzaro

Alix Madrid

Francisco Grioliola

Colección Publicaciones Institucionales

Sello Editorial Publicaciones del

Vicerrectorado Académico.

Consejo de Publicaciones de la

Universidad de Los Andes

Los trabajos presentados en el III Evento Científico y I Seminario Webinar Enfermedades Renales Hereditarias: Nefronoptosis3 (NPHP3) una variedad en Los Andes Venezolanos, han sido rigurosamente seleccionados y arbitrados por el Comité Científico y organizador del evento.

Sello Editorial Publicaciones Vicerrectorado Académico

Memorias del III Evento Científico y I Seminario Webinar **Enfermedades Renales Hereditarias: Nefronoptosis3 (NPHP3) una variedad en los Andes Venezolanos**
Primera edición digital, 2024

© Universidad de Los Andes
Sello Editorial Publicaciones del
Vicerrectorado Académico
© Carmen J. Fernández R.

Hecho el depósito de ley
Depósito Legal: 24000115
ISBN 978-980-11-2171-8

Corrección de estilo:

Carlos Gregorio Perdomo Ramírez

Diagramación:

Carmen J. Fernández R.
Marysela C. Morillo Moreno

Fotografía de portada:

IA Hospital Universitario de Los Andes,
Mérida, Venezuela. Tomada por:
Joan Ortega Acevedo (2020).
<https://iahula.merida.gob.ve/galerias/>

SELLO EDITORIAL PUBLICACIONES
DEL VICERRECTORADO ACADÉMICO
DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
Av. 3 Independencia,
Edificio Central del Rectorado, Mérida,
Venezuela.

publicacionesva@gmail.com
http://www2.ula.ve/publicaciones_academico
<http://bdigital2.ula.ve/bdigital/>

**Prohibida la reproducción total o
parcial de esta obra sin la
autorización escrita de los autores y
editores.**

Editado en la República Bolivariana de
Venezuela

Colección de Publicaciones Institucionales

Esta colección concibe la edición de reglamentos, leyes, discursos de orden, documentos, relativos al ordenamiento jurídico, conmemoraciones, historia de la universidad, promoción de las actividades y eventos académicos de sus dependencias.



UNDR





**Memorias del III Evento Científico
y I Seminario Webinar**

Enfermedades Renales Hereditarias: Nefronoptosis3 (NPHP3) una variedad en Los Andes Venezolanos



MÉRIDA, 2024 - VENEZUELA

**Memorias del III Evento Científico
y I Seminario Webinar**

**Enfermedades Renales
Hereditarias:
Nefronoptosis3 (NPHP3)
una variedad en Los Andes
Venezolanos**

Carmen J. Fernández R.
Coordinadora Editorial

COLECCIÓN PUBLICACIONES INSTITUCIONALES
Editorial Publicaciones del Vicerrectorado Académico
Universidad de Los Andes

Agradecimientos

Quiero agradecer en primer lugar a Dios, quién puso en mi camino esta gran responsabilidad de dirigir este Proyecto. Amén

A mis compañeros que iniciaron conmigo este Proyecto: Prof. Bernardo Fargier, Prof. Aminta Villaquirán, Prof. Elizabeth Zambrano y Prof. Candy Colmenares. Durante mucho tiempo compartimos y trabajamos juntos buscando siempre lo mejor para estas familias.

A todos los miembros de la Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal del IA Hospital Universitario de los Andes-Universidad de los Andes, los actuales y los que en un pasado formaron parte activa de esta Unidad. Por su apoyo y por permitirme desde un comienzo dedicar el tiempo necesario para avanzar en este proyecto.

A los Investigadores, de la Universidad Central de Venezuela, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas y de la Universidad de los Andes: Los Maestros Atahualpa Pinto, Guillermo Wittembury y Ernesto Palacios. Quienes ya partieron, pero en su momento creyeron en esta propuesta, brindando toda su colaboración.

Al Investigador, Nefrólogo Español Dr. Víctor García Nieto, profesional muy ligado a la Nefrología Venezolana, a quién me une desde hace algunos años una invaluable amistad, quién gentilmente aceptó participar en este evento.

Al Prof. Miguel Rondón N, “Maestro de la Nefrología Merideña”, profesional de gran experiencia quién siempre está presto a brindar sus conocimientos.

A mis compañeras Profesoras Zulma Peña y Romina Ruiz del Centro de Microscopía Electrónica de la Universidad de los Andes; Prof. Mercedes González de la Unidad de Genética de la Universidad de los Andes; Prof. Dulce Winterdaal de la UNDTR de la Universidad de los Andes, quienes con su gran sapiencia apoyaron la presentación de los temas en este evento.

A los integrantes de la cohorte de Nefrólogos egresados en el año 2023 de la Universidad de los Andes, doctores: Diana Rodríguez, Sergio Ramírez, Jorge Villarreal, Iván Sabgay y Javier Gordon, quienes colaboraron con la exposición de los resultados.

A los grupos familiares portadores de la enfermedad quienes siempre ofrecieron una gran confianza a quienes nos correspondió el manejo y estudio de sus miembros.

Al equipo de apoyo para la realización de este evento, quienes fueron colaboradoras muy cercanas: Ing. Belén Fernández, Ing. Elizabeth Rojas, Prof. Heidi Contreras, Dra. Verónica Rondón y MSc. Romina Ruiz c/u de ellas cumplió un rol muy especial.

A la Profesora Patricia Rosenzweig Levy, Vicerrectora Académica de la Universidad de los Andes, quién siendo una profesional ajena a la medicina nos atendió con sabia paciencia y a pesar de las circunstancias de la Universidad nos brindó una ayuda incondicional; así mismo a la Profesora María Teresa Celis Coordinadora del Vicerrectorado Académico en la publicación de las “Memorias” del evento.

Al personal de FACES, especialmente al Profesor Geomar Salcedo, Director del Centro Audiovisual, por toda su colaboración técnica y profesional.

Finalmente, a mi familia quienes me acompañan y apoyan siempre y a los que me dieron un hasta luego: todos en su momento han sido parte esencial de mi vida.

PARA TODOS MIS MÁS EXPRESIVAS GRACIAS

Dra. Carmen Fernández R.

Índice

Presentación.....	15
Comité Organizador.....	21
Temario.....	23
Clases	El cilio y la disfunción ciliar.
Magistrales	García Nieto, Víctor Manuel; Gil Villena, Matilde; Arango Sancho, Pedro; Luis Yanes, María Isabel... 27
	Historia de un proyecto.
	Miguel Rondón Nucete..... 37
Conferencias	Epidemiología de la Nefronoptisis3 variedad en Los Andes Venezolanos.
	Fernández, Carmen; Fargier, Bernardo y Zambrano, Deyanira 43
	Nefronoptisis3 (NPHP3): variedad venezolana: reporte de casos y hallazgos clínicos.
	Fernández, Carmen y Fargier, Bernardo..... 45
	Nefronoptisis3 (NPHP3) – Aspectos Genéticos.
	González-Coira, Mercedes..... 53

Evaluación de la capacidad de concentración urinaria en portadores homocigotos vs heterocigotos y no portadores del gen de la nefronoptosis3 (NPHP3). Fernández, Carmen; Angulo, Luisa y Freites, Mercedes	61
Niveles de presión sanguínea- electrolitos y sustancias vasoactivas en portadores homocigotos y heterocigotos del gen de la Nefronoptosis3 (NPHP3) Fernández, Carmen; Fargier, Bernardo; Angulo, Luisa; Villaquirán, Aminta; Gavidia, María, Meza, Luz; Gonzales, Guillermo; Molina, Zoraida; Villaroel, Vanesa y Méndez, Jorge.....	77
El aparato yuxtaglomerular en la NPHP3: Una interrogante. Winterdaal, Dulce María.....	85
Hallazgos morfológicos de lesiones precoces vs lesiones tardías en biopsias renales de portadores homocigotos de Nefronoptosis del adolescente (NPHP3). Análisis con microscopía de luz de alta resolución. Fernández, Carmen; Gordon, Javier; Villaquirán, Aminta; Ruiz, Romina y Peña, Zulma.....	91

Aplicación de la Microscopia electrónica para evaluar los hallazgos ultraestructurales de las alteraciones moleculares reportadas en Nefronoptisis. Peña-Contreras, Zulma; Ruiz-Arellano, Romina; Gordon, Edwin y Fernández, Carmen.....	101
Historia Natural de la Nefronoptisis3 (NPHP3) Fernández, Carmen.....	111
Conclusiones Generales	121
Aspectos éticos.....	123

Presentación

El Proyecto de Investigación sobre Enfermedades Renales Hereditarias fue creado a comienzos de los noventa; surge de una observación que se repetía una y otra vez en la práctica médica diaria en nuestro Centro Hospitalario. Llamaba la atención una alta frecuencia de patología nefrológica en grupos familiares. Este proyecto fue inscrito en la Comisión Técnica y de Investigación de la Universidad de los Andes (CDCHT). Incluye el estudio de varios tipos de patologías heredo familiares como la Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante; Síndrome de Alport; Hiperuricemia familiar, Cistinuria familiar; Glomerulo Esclerosis Focal y Segmentaria Familiar y Nefronoptisis entre otros.

Esta última enfermedad, constituye una de las patologías fundamentales en las cuales hemos desarrollado una amplia línea de estudio en forma ininterrumpida desde que comenzó en el año 1990. Esta enfermedad reportada como Nefronoptisis que significa “desintegración” de la nefrona; considerada una enfermedad rara que ha tenido en los Andes Venezolanos en una región montañosa, con clima agradable y hermosos paisajes originando entre sus moradores desde sus primeros habitantes una “cultura” de emparentamiento familiar que se ha mantenido a través de varias generaciones y que aún hoy en día continua y que no parece haber una conducta propia de esas poblaciones a evitarlas.

La primera evidencia conocida de la enfermedad surge en el año 1988; una niña de 14 años procedente de esa zona es llevada a la consulta externa de Nefrología por una tía materna, la niña acusaba nicturia y micciones claras, presentaba palidez cutánea mucosa, cifras tensionales normales, retención azoada severa y cifras muy bajas de hemoglobina. Tres hermanos habían fallecido en circunstancias similares. Un interrogatorio profundo y extenso dio lugar a información sobre otras familias afectadas, todas localizadas en una misma área geográfica.

Esta niña es el caso índice a partir del cual surge el estudio de estos grupos familiares. Se inician visitas programadas a la población, censando las familias con casos positivos. Estas visitas permiten informar a los miembros de la situación de salud, los motivos que originan la enfermedad y los planes de incluirlos bajo estudio y control. Paralelamente se realiza una búsqueda de casos evaluados previamente en el centro hospitalario.

Esta niña ingresa en un programa de hemodiálisis, el cual cumple con irregularidad y fallece por complicaciones inherentes a la uremia. Se solicita el consentimiento informado para realizar la autopsia, la cual se realiza y se traslada el material al Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela y al Servicio de Anatomía Patológica de la Universidad de los Andes, confirmando el diagnóstico de Complejo Nefronoptosis Juvenil Familiar Enfermedad Quística Medular como entonces se le llamaba a esta enfermedad.

La confirmación del diagnóstico, el número de casos que van apareciendo en forma progresiva, la confirmación de una región geográfica problema de la cual procedían la mayoría de los pacientes, tratándose siempre de pacientes muy jóvenes la mayoría menores de 20 años. Nos incentivó a investigar la enfermedad. A partir de ese momento y durante 20 años aproximadamente estos grupos familiares han estado no solamente en control ambulatorio, sino que se han realizado estudios de campo viajando en reiteradas oportunidades a la población, también se han trasladado al centro hospitalario. La enfermedad fue descrita con criterio epidemiológico, clínico, funcional, morfológico y genético (colaborativo con la Universidad de Freiburg- Alemania).

Con la finalidad de facilitar la presentación de los diferentes estudios se diseña un diagrama de flujo que se muestra a continuación y se divide la información en bloques. El primer bloque lo constituye el Epidemiológico: se determinó la incidencia, prevalencia, el riesgo relativo y la incidencia familiar. Desde un comienzo tuvimos como propósito detectar casos precoces para lo cual realizamos estudios en los grupos familiares año 2000. Estudio de supervivencia y factores de riesgo año 2006. En población de edad escolar y adolescente se realiza un estudio de prevalencia de alteración urinaria aislada en el año 2006. Estudio de cohorte año 2014 comparando grupos expuestos y no expuestos tratando de buscar rasgos de homocigosidad y heterocigosidad.

Un segundo bloque está constituido por estudios clínicos. Se evaluaron 26 grupos familiares con un total de 41 casos reportados: 36 diagnosticados en fases IV y V de la Enfermedades Renales Crónicas (ERC) y 5 en fases I y II de la ERC. Reportamos la casuística, las características clínicas, hallazgos laboratorio, el tamaño Renal y el seguimiento de la función renal año en 2 casos individuales desde el año 2007 al 2017.

Un tercer bloque lo constituye el estudio genético por análisis de ligamiento del haplotipo del locus del gen de la NPHP3. Se detectó una mutación en el Cr3q22 lo que nos permitió clasificar los grupos familiares en portadores homocigotos, portadores heterocigotos y no portadores de la NPHP3. Inicialmente se denominó Nefronoptisis del adolescente y posteriormente Nefronoptisis3. La clasificación en grupos permitió realizar estudios funcionales comparativos:

- Determinación de la β 2microglobulina en sangre y orina (2006).
- Detección de amino aciduria.
- Pruebas de concentración urinaria basal y con restricción hídrica comparativo entre portadores homocigotos, portadores heterocigotos y no portadores del gen de la Nefronoptisis3.(2008).
- Estudio de Presión Arterial. Determinación de renina, aldosterona y norepinefrina. (2010).

Un cuarto bloque lo constituye el morfológico: se realizaron estudios con Microscopía de Luz, Microscopía Electrónica e Inmuno histoquímica de biopsias renales de portadores de NPHP3

1. Correlación Clínico Patológica de patológica en biopsias renales de portadores de NPHP3.-1998.
2. Estudio con microscopía de Luz (ML) y Microscopía Electrónica (ME).2006.
3. Estudios con Inmunohistoquímica en casos precoces y tardíos.2008.
4. Hallazgos con ML y ME en fase precoz Vs fase tardía de la enfermedad. Años 2021-2022.

El estudio de esta enfermedad presentada a través de un diagrama de flujo consideramos ha culminado su primera etapa a pesar de múltiples contratiempos que hemos podido subsanar. Presentamos estos resultados que dan respuesta a múltiples interrogante, pero que quedan muchas preguntas y nuevos paradigmas que son descritos en el área de conclusiones.

Estudios realizados en grupos familiares portadores de "Nefronoptisis 3": Una variedad de Los Andes venezolanos

Carmen Fernández Ramirez
 Noviembre, 2023

Epidemiología

- Trabajo de campo (2000)
- Datos epidemiológicos
- Incidencia Prevalencia
- Superficialidad (2009)
- Prevalencia de alteración cortical en población de alto riesgo (2009)

- Estudio de coborte en grupos expuestos y no expuestos (2017)

Caso índice 1993 → Admisión en 1992 (retrospectivos)

Grupos familiares Total 29 → 3 familias de menor (3 casos)

Grupos familiares NPH93 Total 26 → 7 familias con 11 casos → 1 familia portadora de casos 2000-2017-2023

Casística 41 casos → 3 familias → 1 familia → 28 F + 41 C

Estudios Clínicos Reporte de casos (2000) 18 F + 28 C
 Estudio ultrasonográfico (2006)
 Seguimiento de la función renal (2010)
 Seguimiento de 7 casos individuales (2007-2017) (10 años de seguimiento)
 ERM (2017-2023)
 Reporte de casos (2023)

Genética molecular 15 F 2000
 HH H No P
 Estudio capacidad de excreción de calcio y balance electrolítico (2022)

Análisis Morfológico
 -Determinación de P2M en sangre y orina (1999)
 -Estudio de concentración plasmática de aldosterona, renina y epinefrina (2004)
 -Determinación de amilodosis en la orina (2006)
 -Comorbidos clínicos patológicos (1993)
 -Estudio con Mx y Mc (1998)
 -Estudio IHO (2005)
 -Estudio de casos precesos vs tardíos Mc, McE (2023)



Nota: Elaborado por Fernández, C. (2023)

Comité Organizador

Coordinación general

Prof. Carmen Josefina Fernández R.

Comité científico

Prof. Carmen J Fernández R (Coordinadora)

Prof. Miguel Rondón N

Prof. Zulma Peña

Prof. Mercedes González

Prof. Dulce Winterdaal

Prof. Romina Ruiz

Comité de Inscripciones

Prof. Verónica Rondón

Prof. Heidi Contreras

Comité de Logística

Prof. Verónica Rondón

Prof. Heidi Contreras

Ing. Geomar Salcedo

Ing. Belén Fernández

Ing. Elizabeth Rojas

Anfitrionas

Dra. María D. Barrios

Residentes de Post grado:

Dra. Rorelbys Delgado

Dra. Maribel Delgado

Lic. Janet Ramírez

Miembros Grupos Familiares

Sra. Eloina Mora (Coordinadora).

Sra. Marisela Guerrero

Arq. Lyda Mora

Sra. Margarita Manzano

Temario

- Historia
- Diagrama de flujo
- Epidemiología
- Datos clínicos
- Aspectos funcionales
- Genética
- Patogénesis
- Morfología
- Historia natural de la enfermedad
- Conclusiones

Clases Magistrales



**Víctor Manuel
García Nieto,
MD, PhD**

vgarcianieto@gmail.com



**Matilde Gil
Villena, MD**

mgilvln@gobiernodecanarias.org



**Pedro Arango
Sancho, MD**

pedro.arango@sjd.es



**María Isabel Luis
Yanes, MD**

mabelyanes2@gmail.com

El cilio y la disfunción ciliar

García Nieto, Víctor Manuel¹; Gil Villena, Matilde¹; Arango Sancho, Pedro²; Luis Yanes, María Isabel¹

¹Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ²Servicio de Nefrología y Trasplante renal pediátrico. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Resumen

El cilio en la escala filogenética

La asociación entre el undulipodio/cilio (flagelo) y otras estructuras sustentadas por el axonema microtubular junto con el núcleo, existe desde estadios precoces de la evolución de las células eucarióticas¹. La *Chlamydomonas reinhardtii* es un alga unicelular de 10 micrómetros de

diámetro que se mueve mediante dos flagelos. El transporte intraflagelar (IFT) ha podido ser estudiado en esta alga, en cuyos cilios se ha identificado la proteína kinesina 2 que está presente, asimismo, en los cilios de los animales más evolucionados y el hombre^{2,3}.

Introducción

Aunque el cilio fue la primera organela descrita, no ha sido hasta los últimos años, con el avance de las técnicas de microscopía cuando se ha conocido más de la misma. La primera descripción data de los años 1674-1675, en los que Leeuwenhoek identificó como flagelo el elemento móvil que poseían algunos protozoos, considerándose esta como su única función durante muchos años. No fue hasta dos siglos después, a finales del siglo XIX, en plena era del microscopio óptico, cuando se diferenciaron los cilios móviles de los inmóviles (actualmente, conocidos como cilios primarios)(figura 1). Posteriormente y de forma muy precoz teniendo en cuenta la poca resolución de la microscopía óptica de la época, se identificaron dos elementos importantes en la estructura ciliar: el cuerpo basal y el centriolo. Empezaron a surgir trabajos a cerca de la función sensorial de los cilios en órganos como la retina, aunque aún no estaba claro el mecanismo. En 1898 algunos autores identificaron la presencia de cilios en otros órganos como las células intercaladas del túbulo colector, aunque se les consideró un órgano vestigial sin función sensorial en ese momento⁴ (figura 2). La llegada del microscopio electrónico a mediados del siglo XX supuso un antes y un después en el estudio de los cilios gracias a la alta resolución de las

imágenes. El autor más destacado fue Keith Porter, quien definió por primera vez el patrón universal $9 + 2$ que conocemos hoy en día de los cilios móviles, mientras que en los inmóviles (primarios) se identificó un patrón $9 + 0$. Afzelius describió la primera ciliopatía, el síndrome de Kartagener. Demostró que los espermatozoides eran inmóviles debido a la ausencia de brazos de dineína en su axonema (figura 3) y asoció esta ausencia al resto de manifestaciones clínicas como bronquiectasias, infertilidad y *situs inversus*⁵.

El cilio

El cilio es una estructura filiforme que emerge desde la membrana celular y que está compuesta por un núcleo de nueve pares de microtúbulos que se denomina axonema. La mayoría de las células presentan un único cilio mientras que en algunas se acumulan paquetes de hasta 200 o 300. Como se ha indicado más arriba, clásicamente los cilios se han clasificado en móviles e inmóviles. Los cilios móviles tendrían una función de propulsión celular (por ejemplo, en los espermatozoides) o de movilización de fluidos extracelulares (por ejemplo, la eliminación de mucosidad en vías respiratorias), mientras que los inmóviles traducirían señales del entorno o procedentes de otras células cercanas. Con el desarrollo de las técnicas de microscopía electrónica y el avance en el conocimiento de la estructura ciliar, actualmente se reconocen cuatro clases de cilios: los móviles, los primarios, los nodales y los cinocilios. Estos últimos están presentes en las células ciliadas de órganos sensitivos como el órgano de Corti y los fotorreceptores de

la retina, aunque estudios recientes los etiquetan como “cilios primarios especializados”. En general, se diferencian entre sí por la presencia o ausencia de un par de microtúbulos central, así como de los brazos de dineína. Se denomina flagelo al cilio con una estructura 9+2, móvil y largo ($> 10 \mu\text{m}$).

Función de los cilios primarios y forma de estimulación. Los cilios primarios pueden activarse mediante una gran cantidad de circunstancias como estímulos mecánicos (vibración, presión, tacto, flujo de fluidos o de aire), sensoriales (luz, sonidos, olores, sabores) o incluso químicos (hormonas, lípidos, péptidos o neurotransmisores) que son capaces de activar una serie de mecanismos intracelulares con el calcio como protagonista principal⁶.

Estructura del cilio. Desde la base (en la unión con la membrana celular) hasta su zona apical, en primer lugar, se ubica “cuerpo basal”, formado por un par de centriolos (conocido como centriolo madre), un grupo de nueve tripletes de microtúbulos con apéndices subdistales y distales (conocidos estos últimos como fibras de transición) y un pie basal. Por encima del cuerpo basal y antes de llegar al axonema se encuentra la “zona de transición”. Se caracteriza por el cambio de los nueve tripletes de microtúbulos presentes en el cuerpo basal a los nueve pares del axonema (figura 4). Además, presenta una serie de estructuras en Y que conectan los microtúbulos externos con la membrana ciliar. El cilio carece de maquinaria de producción de proteínas, por lo que, para su correcto

funcionamiento y crecimiento, debe existir un mecanismo que permita la llegada selectiva de proteínas desde otras partes de la célula.

Tráfico ciliar. El cilio carece de un sistema propio de síntesis proteica. El mecanismo de transporte intraflagelar (IFT) permite la distribución de proteínas a lo largo del mismo. Está formado por dos complejos: IFT-A e IFT-B (figura 4).

El ensamblaje y mantenimiento ciliar se logra mediante el IFT, que se basa en las proteínas motoras de los microtúbulos, la kinesina 2 y la dineína 2, para transportar los complejos de proteínas IFT y su carga asociada a lo largo del cilio^{6,7}.

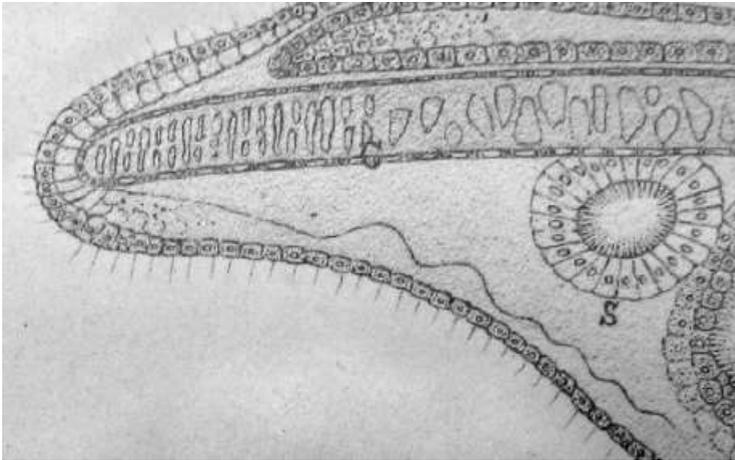


Figura 1. Imagen de cilios en un embrión de *Amphioxus* (pez lanceta; cefalocordado) (Aleksandr Kovalevsky, 1867)⁴.

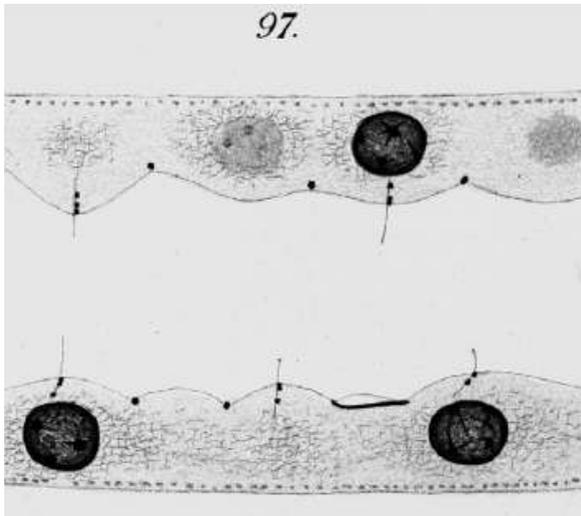


Figura 2. Epitelio tubular renal de conejo con flagelos centrales/cilios primarios (Zimmermann 1898). Los puntos de tinción oscura representan complejos de unión entre células vecinas⁴.

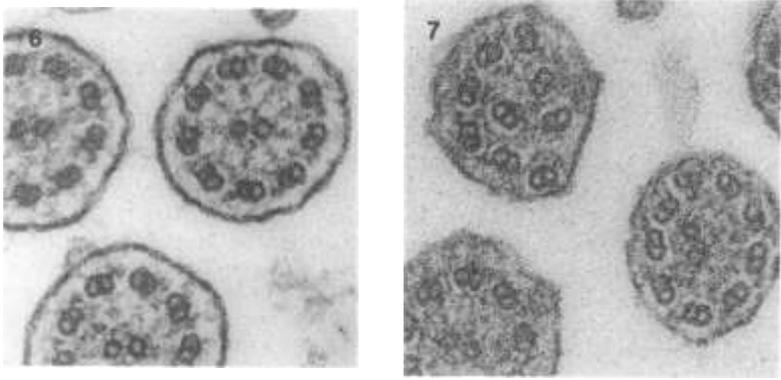


Figura 3. Izquierda. Cilios nasales de un control seccionados transversalmente. Se observa la configuración 9 + 2 propia de los cilios móviles. La mayoría de los dobletes de microtúbulos externos tienen dos brazos de dineína, de tal modo que los externos tienen forma de gancho. Se pueden ver radios entre los microtúbulos internos y externos. Derecha. Cilios nasales de un paciente con el síndrome de cilios inmóviles. La configuración 9 + 2 se ha “desplomado”. El defecto ciliar consiste en una falta de normalidad de los brazos de dineína. Algunos de los dobletes microtubulares muestran un trozo corto y recto de dineína, pero no un extremo normal en forma de gancho. No se aprecian los radios entre los microtúbulos. El material denso de la matriz oscurece la mayor parte de la estructura⁵.

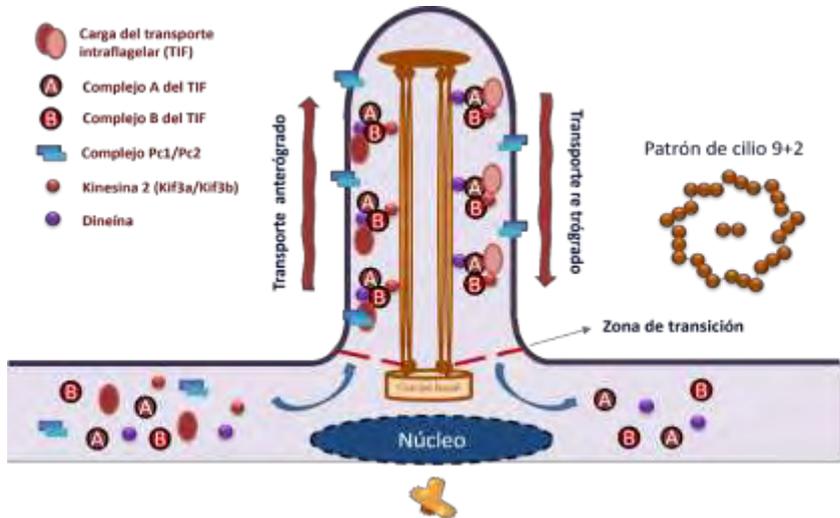


Figura 4. Estructura del cilio. El cilio está conformado por un centrosoma especializado, el cuerpo basal y la extensión apical, llamada axonema. El axonema está compuesto por nueve dobletes de microtúbulos que rodean un núcleo, que puede contener un par central de microtúbulos (tipo “9+2” de cilio). El axonema está cubierto por una membrana ciliar especializada que es contigua a la membrana de la célula. Los sistemas especializados de transporte intraflagelar (complejos IFT) transportan carga (proteínas) a lo largo de los microtúbulos. El complejo IFT-B, impulsado por la kinesina 2, logra el transporte anterógrado (hacia la punta del axonema) y el complejo IFT-A, impulsado por la dineína 1B, logra el transporte retrógrado (lejos de la punta del axonema). IFT es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de los cilios y para la función ciliar. Las mutaciones en los genes que codifican las cistoproteínas causan las enfermedades renales quísticas. Los complejos de cistoproteínas son importantes en la función ciliar y están localizados en la membrana ciliar, así como en los centrosomas, la zona de transición, el axonema y las uniones adherentes intercelulares. Complejo Pc1/Pc2: Complejo compuesto por las policistinas 1 y 2 que causan las dos variantes de poliquistosis renal.⁶

Referencias bibliográficas

1. Dolan MF, Melnitsky H, Margulis L, Kolnicki R. Motility proteins and the origin of the nucleus. *Anat Rec* 2002; 268:290-301.
2. Cole DG, Diener DR, Himelblau AL, Beech PL, Fuster JC, Rosenbaum JL. Chlamydomonas kinesin-II-dependent intraflagellar transport (IFT): IFT particles contain proteins required for ciliary assembly in *Caenorhabditis elegans* sensory neurons. *J Cell Biol* 1998; 141:993-1008.
3. Kozminski KG, Johnson KA, Forscher P, Rosenbaum JL. A motility in the eukaryotic flagellum unrelated to flagellar beating. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:5519-5523.
4. Bloodgood RA. From central to rudimentary to primary: the history of an underappreciated organelle whose time has come. The primary cilium. *Methods Cell Biol* 2009; 94:3-52.
5. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193:317-319.
6. Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 533-47.
7. Bernabé-Rubio M, Alonso MA. Routes and machinery of primary cilium biogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 4077-4095.



Historia de un proyecto

Dr. Miguel Rondón Nucete

Universidad de Los Andes. Departamento de Medicina. Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Facultad de Medicina.

Especialidad Nefrología.

miguelrondon@hotmail.com
nephronophthisis3.ve@gmail.com

Resumen

La Profesora Carmen Fernández Ramírez me ha pedido de narrar la historia del proyecto de la Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal (UNDTR) de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes (ULA), Mérida, Venezuela, sobre la Nefronoptisis y otras enfermedades renales hereditarias. Le doy las gracias por esta oportunidad de oro para nuestra unidad y para nuestra universidad.

La historia de nuestra ULA es antigua de más de 200 años y la de nuestra facultad también, aun cuando fue clausurada en 1904 y reabierto en 1928. La historia de nuestra unidad nace a partir de 1964 como una cátedra de la escuela de medicina por la iniciativa del Dr. Hugo Dávila secundado por el Dr. Jorge Molina Bourgoín.

Se hace nefrología clínica, de manera organizada, diálisis hemodiálisis y diálisis peritoneal a partir de 1972 y trasplantes de riñón a partir de 1997. Somos una unidad docente asistencial y de investigación y por tanto cumplimos labores docentes de pre y postgrado y realizamos investigación sobre materias básicas y clínicas.¹

La investigación

En ese cuadro se inscribe la línea de investigación de la Prof. Fernández sobre las nefropatías hereditarias. Es un trabajo de importancia tremenda ya que implica a muchos grupos familiares de una región del estado Mérida que se conocen como los pueblos del sur: Canagua, el Molino, Chacanta, Aricagua, Capuri, Río Arriba y Mesa de Quintero.

Colonización

En la formación de estos pueblos del sur merideño participaron los nativos del lugar, además de españoles, italianos e ingleses. Debo señalar que en Canagua no existía asentamiento indígena en otros pueblos si².

Es el caso del inglés John Anthony Newman Turner quien contrajo matrimonio en bailadores el 11 de octubre de 1834 con María de Jesús Belandria Mora. De sus siete hijos tres se residenciaron en Canagua con el apoyo de su tío don Domingo Belandria Mora³.

De esta estirpe nace María José quien se unió en matrimonio con su primo hermano Juan Ricardo Newman Briceño⁴.

La inmigración a Venezuela

En la administración pública venezolana existía el coronel inglés Eduard Stopford, íntimo del Presidente Carlos Soublete y con un parentesco muy firme con John Anthony Turner³. El presidente Soublete envía al Sr. Newman a Bailadores y ya conocemos su historia

Pero hay otros conquistadores e inmigrantes. El congreso constitucional de angostura en 1830 aprobó el ingreso de inmigrantes y el gobierno en 1831 permitió el ingreso de sesenta y tres mil extranjeros de varias nacionalidades³.

Se observa así que en la colonia y en la vida republicana, Venezuela era un país abierto a la inmigración ya sean conquistadores o inmigrantes – recuérdese la tesis del encuentro de dos culturas.

Por ejemplo, Mucuchachi de los pueblos del sur fue otorgada en encomienda real a don David de la Peña en el año de 1770 y Mucutuy la conquistó Alonso Puelles de Esperanza ambos españoles⁴.

Pero hay más en la zona de los llanos venezolanos concretamente Portuguesa, Barinas y Apure habitaban familias enteras cuyos ancestros eran inmigrantes particularmente de las islas canarias. Entre estas familias se encontraban la familia del general José Antonio Páez prócer de la independencia.

Cito a Tomás Polanco Alcantara en su biografía sobre el general Páez “ Don Juan Victorio Páez nació en San Felipe, hijo legítimo de Juan Joseph de Páez y Luisa de Mendoza , hija a su vez de Luis Rodríguez de Mendoza y de María Venancia de la Mota , residentes en Icod de los vinos, en la isla de Tenerife y a quien su nieto con testigos presentados ante escribano público, acredito como ´cristianos viejos, blancos, limpios, sin raza de moro ni de indio ni confesos ni penitenciados por el santo oficio de la Santa inquisición. Fin de la cita⁵

Trabajo y guerra federal

Así como la familia Páez había muchas que se dedicaban fundamentalmente al comercio agrícola, ganadero con buena prosperidad. Pero llego la guerra federal entre un gobierno conservador y los liberales comandados por Ezequiel Zamora, 1858-1864.

Fue una guerra total que arruino a Venezuela en lo familiar, social, económico y en la educación. Los combates más graves fueron en el llano venezolano sin ley, lo que obligo a numerosas familias a refugiarse en las montañas andinas⁶.

La vida en los pueblos del sur merideño

El aislamiento entre pueblos y familias era evidente y eso origino endogamia (fecundación por unión de células del mismo origen)⁷. Y así se gestó la Nefronoptisis la cual es investigada por la Dra. Carmen Josefina Fernández. Esta

investigación comienza desde el año 1988 cuando la Dra. Fernández era residente del postgrado universitario de la UNDT, de la Universidad de los Andes⁸.

Los habitantes de Canagua y pueblos del sur son blancos, de buen tamaño, trabajadores mujeres y hombres.

Docencia asistencia e investigación

La Dra. Carmen Josefina Fernández ha organizado y organiza eventos científicos, ha publicado en revistas indexadas sus hallazgos y han sido presentados trabajos especiales de grado bajo su tutoría en referencia a la Nefronoptisis y con la invaluable colaboración del centro de microscopía electrónica “*Dr. Ernesto Palacios Prii*” hoy dirigido por sus alumnas Profesoras Zulma Peña y Romina Ruiz.

Referencias Bibliográficas

1. Spinetti Berti m. xl Médicos Rectores de la Universidad de los Andes. ediciones del rectorado. Academia de Mérida. 2000.
2. Frontera. reporte sur. encuentro con el pasado de Canagua. 22 de noviembre de 1999
3. Sánchez Mora Albino. Genealogía e Historia de algunos linajes del sur Merideño. Universidad de los Andes. Talleres Gráficos Universitarios. Mérida Venezuela, 2004.
4. Sánchez Mora A, Trejo Contreras M. Patronímicos del sur merideño. Canagua pueblos y costumbres. año 1, número 1, diciembre 1999.

5. Polanco Alcantara T. José Antonio Páez. fundador de la república. eg ediciones ge. 2000.
6. Uzcátegui Pacheco, R. a. (2019). consecuencias de la guerra federal en la instrucción pública venezolana (1864-1870). Areté, revista digital del doctorado en educación de la universidad central de Venezuela, 5(10), 119–144. recuperado a partir de http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_arete/article/view/16991
7. Diccionario terminológico de Ciencias Médicas. Salvat, 1960.
8. Adelfo Solarte. Una investigación mira a Canagua apostando a la vida. Diario Frontera Mérida 25 de mayo de 1996.

Conferencias



Presentado por: Dr. Iván Sabgay²

Epidemiología de la Nefronoptisis³ variedad en Los Andes Venezolanos

Carmen Fernández¹, Bernardo Fargier² y Deyanira Zambrano³

Especialista en Nefrología¹. Especialista en Nefrología².
Universidad de los Andes. Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante
Renal. Facultad de Medicina. Especialista en Nefrología³. Cohorte de
egresados 2020. Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.

nephronophthisis3.ve@gmail.com

Resumen

El Estado Mérida es uno de los estados del occidente de Venezuela, pertenece a la región de los Andes. Al Sur del estado Mérida están ubicadas un grupo de poblaciones eminentemente agrícolas y pecuarias (figura 1). Una de ellas es Canagua área geográfica de la cual proceden la mayoría de los casos de Nefronoptisis³ estudiados (>70%); esta población presenta las características demográficas¹ que se presentan en la tabla 1.



Figura 1. Pueblos del Sur Merideño⁶.

Desde hace 6-7 generaciones, probablemente desde los primeros habitantes de la región existe una “cultura” de endogamia, la cual se ha ido transmitiendo de padres a hijos, sobrinos etc. Sus pobladores ancestros, algunos evidentemente procedían de otro continente (Europa). Lo cierto es que la población actual tiene algunas características diferentes de otras poblaciones andinas. Son blancos, pelo usualmente rubio, ojos claros y estatura mayor que la promedio. Aunque algunos han partido a la ciudad, la mayoría habita en poblaciones cercanas en condiciones económicas precarias. Las vías de acceso no son buenas, las carreteras son de montaña y actualmente aún son difíciles. (Figura 2).

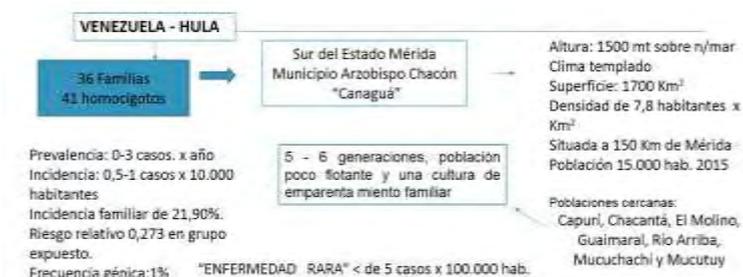


Figura 2. Vista aérea del camino hacia los Pueblos del Sur, estado Mérida, Venezuela. Tomado de: <http://www.pinterest.com/pin/4742855404490440311>

Datos epidemiológicos

Los datos epidemiológicos se muestran en la tabla 1. La Nefronoptosis3 es considerada en la literatura mundial como una enfermedad rara. La NPHP en general tiene una prevalencia de 1/50.000 nacidos vivos en Finlandia y Canadá y de 1 /1.000.000 de nacidos vivos en Estados Unidos. Siendo la causa genética más común de enfermedad renal crónica 5% en la población pediátrica.²

Tabla 1. Datos epidemiológicos generales y epidemiológicos genéticos de la Nefronptosis3 (NPHP3)



Fuente. Base de datos Enfermedades Renales Hereditarias. Unidad de Nefrología. Diálisis y Trasplante Renal. Universidad de los Andes ^{1, 3 y 6} .

Se realizaron los siguientes estudios:

Estudio de detección precoz de alteraciones urinarias con cinta reactiva en estudiantes 10-20 años en la población de Canagua

Se planteó como objetivo determinar la prevalencia de alteraciones urinarias por el método de cinta reactiva en la población en riesgo. Estudiantes de Escuela Básica Y del Liceo de la población, con una edad comprendida entre 10 y 20 años. Se incluyeron estudiantes asintomáticos.

Los criterios de exclusión fueron: diabetes mellitus; presencia de la menstruación en el momento de la toma de muestra, embarazo o período de lactancia y portadores conocidos de enfermedad renal crónica.

La recolección final fue de 323 muestras.

52,3% eran del sexo femenino, la edad promedio fue $13,9 \pm 2,26$ años. En el primer cribado se detectaron alteraciones en 11 estudiantes (3,41%) y 9 de ellos las alteraciones persistieron en el segundo cribado. Las alteraciones más frecuentes: hematuria 1,5%; leucocituria 1,2%; y proteinuria (0,9%). La densidad urinaria promedio fue de 1025 ± 5 . Ninguno de los que presentaron alguna alteración pertenecía a los grupos familiares.

Un segundo estudio año 2020

Estudio de cohorte en una población de alto riesgo de casos de nefronoptosis del adolescente (NPHP3)

Se realizó un estudio clínico de cohorte prospectivo observacional. Siendo la población por estudiar familiares relacionados con portadores homocigotos de NPHP3.

Casos expuestos. Familiares directos de los casos portadores de la enfermedad. (Hermanos, hijos, padres, tíos y primos hermanos).

Casos no expuestos. Miembros de la población no relacionados con los familiares directos, que quisieron participar en el estudio.

Objetivo principal; Detección de alguna alteración que nos permita detección precoz de la enfermedad. (Rasgo de homocigocidad y/o heterocigocidad)

Los expuestos sanos 9 (13,4%) eran padres, 33 (47,82%) eran hermanos, 3 (4,34%) hijos, primos hermanos 6 (8,69%) y 18 familias con doble consanguinidad (tíos, sobrinos, primos) 26%. Total.69

Se tomaron muestras de sangre, para determinación de creatinina, HCTO y electrolitos sodio y potasio.

Se realizó examen de orina inmediatamente tomada la muestra, para medir la Densidad urinaria (UDa) utilizando densitómetro y en la medición del pH (Phimetro, para la detección de albuminuria y glucosuria se utilizó la tira reactiva.

Resultados

En el grupo de expuestos 53,6% era del sexo femenino y en los no expuestos el 51,29%. El promedio de edad en el grupo de expuestos fue de $23,5 \pm 18$ y en el grupo de no expuestos $27,9 \pm 12$ Ambos grupos asintomáticos. El examen químico de la orina no evidencio albuminuria, ni glucosuria en ninguno de los grupos. El sedimento urinario fue normal en ambos grupos.

No se evidenció elevación en las cifras de creatinina (promedio 1-1,2 mg/dl) para los expuestos y 1-1,1 mg/dl para los no expuestos. Con una $P=0,1885$. La capacidad de concentración urinaria medida por la densidad urinaria fue $>$ de 1020 ± 3 en los expuestos en el 72,4% de los casos y $>1020 \pm 4$ en el 67% de los no expuestos con una $P= 0,8296$

No hubo ningún parámetro que nos permitiera inferir manifestación precoz de enfermedad renal.

El cálculo de riesgo en el grupo de expuestos fue de 0,2737. Lo que significa que la población de expuestos tiene 0,2737 más probabilidades de desarrollar la enfermedad, que en los no expuestos; en donde la probabilidad de desarrollar la enfermedad fue 0.

Comentarios

Canagua es una población endogámica con poca migración. La sumatoria de factores genéticos, ambientales y socio culturales genera una genética cualitativa en una población que permite obtener y analizar la variación fenotípica. El coeficiente de endogamia o entrecruzamiento origina la posibilidad de inducir fenotipos similares por descender de un ancestro común. La migración puede contribuir a la constitución genética de una población.³ Está demostrado que la consanguinidad constituye uno de los factores de riesgo más frecuentes en las enfermedades o síndromes de etiología genética, incrementando la posibilidad de que dos alelos de un gen en un locus específico sean idénticos y se hereden de un ancestro común^{4,5}. Es el caso nuestra enfermedad en estudio, en la cual la consanguinidad se presenta desde 5-6 generaciones atrás; a la misma se agregan otros factores como demográficos lejanía de la población, falta de migración en ambos sentidos; socio culturales en donde los miembros de la población no sienten mayor o menor grado de interés por las consecuencias del emparentamiento familiar, el deseo de mantener un determinado tipo físico, costumbres religiosas entre otros son factores influyentes. Todas estas características propias de esta región han originado un sin número de probabilidades para sufrir la enfermedad en el grupo de expuestos como lo demuestra el cálculo de riesgo de grupos estudiado.

Palabras clave: Endogamia. Estudio de cohorte. Riesgo Relativo.

Referencias bibliográficas

1. Servicio de Mapa Global. Municipio Arzobispo Chacón, del estado Mérida, Venezuela. 2015. Documento en línea. Recuperado de: <http://www.mapnall.com>
2. Rouviere T, Gubler M, MoriniereV, Patenski A, Guyot C, et al. Mutations of NPHP2 and NPHP3 in infantile nephronohthisis. *Kidney Int* 2009; 75:839-847.
3. Estudio de Cohorte en una Población de Alto Riesgo de casos de Nefronoptisis del adolescente. Tesis de Grado. Impresa. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal; Tesis de Grado. Impresa. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal; 2020.
4. Genética de Población y Evolucionista. En: Principios de genética. Gardner/Simmons /Snustad (Eds). Limusa Wiler. México 1998:566-590.
5. Abarca H, Chavez M, Trabny K, Senioir J. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *Acta Med Peruana* 2018;35(1):43-50.
6. Schmtz, E. El Molino. Reportaje. Mundo Agropecuario en el Campo. 2023. Recuperado de: <http://www.mundoagropecuario.com/agricultores-ve nezolanos>



Presentado por: Dra. Diana Rodríguez³

Nefronoptosis3 (NPHP3): variedad venezolana. Reporte de casos y hallazgos clínicos

Carmen Fernández¹ y Bernardo Fargier²
Especialista en Nefrología.¹ Especialista en Nefrología
²Departamento de Medicina. Unidad de Nefrología, Diálisis y
Trasplante Renal. Facultad de Medicina.²
nephronophtisis3.ve@gmail.com

Resumen

El Reporte general de casos hasta el año 2020, se presenta en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución por quinquenios de ingreso de casos de Nefronoptisis3 al IA Hospital Universitario de Los Andes

AÑOS	N	%
<1980-1984	3	7,31
1985-1989	8	19,51
1990-1994	7	17,07
1995- 1999	6	14,65
2000-2004	6	14,65
2005-2009	7	17,07
2010-2014	1	2,40
2015-2019	3	7,31
TOTAL	41	100

Fuente. Base de datos Proyecto Enfermedades Renales Hereditarias. Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Universidad de los Andes

Origen del nombre

Nefronoptisis Juvenil Familiar. Fue el término utilizado por Fancony¹ en trabajo publicado en 1951; describió el riñón de aspecto contraído y con pérdida de la nefrona (nefronoptisis). Nuestro primer reporte se realiza como Nefronoptisis Juvenil Familiar en donde publicamos 16 familias con 23 pacientes². En el año 2000 con el descubrimiento de la alteración genética se le llama Nefronoptisis del Adolescente por la edad promedio de muerte renal 18,5 años³. Posteriormente reportes del gen de la NPHP3 se reportan en edades adultas (27-43 años) y con múltiples alteraciones extra renales por lo que se considera el término del adolescente algo arbitrario y se le llama “NEFRONOPTISIS3”^{4,5}.

En nuestro grupo “NEFRONOPTISIS3 (NPHP3) UNA VARIEDAD DE LOS ANDES VENEZOLANOS.”

Metodología

Los 41 casos fueron evaluados en nuestro Centro Hospitalario; el caso índice se detectó en el año 1988, los casos previos a ese año fueron identificados por el antecedente epidemiológico y la revisión de sus historias clínicas; en los 41 casos se demostró que descienden de un tronco común a través de su árbol genealógico. A Todos se les llenaba una hoja de ingreso y control con sus exámenes de laboratorio. El 87,80% (36 /41), ingresaron en fase IV y V de la ERC. A todos se les realizó Ultrasonido Renal. 23 pacientes fueron evaluados por oftalmología; a 8 se realizó fluororetinografía (figura 1), siendo normal en todos los casos. A 16 pacientes se les realizó biopsia renal. 15 familias con un total de 340 miembros participaron en el estudio genético.

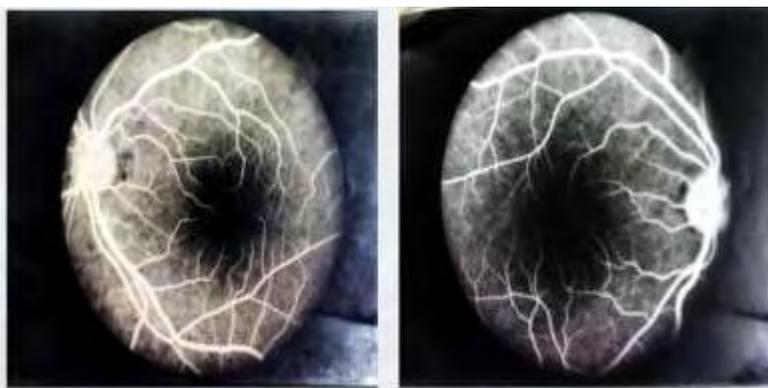


Figura1. Fluororetinografía normal. Paciente femenina de 14 años. Clearance de creatinina 72 ml/min. Portadora de Nefronoptisis3, 2000. Fuente. Historias Médicas – IAHULA.

Reporte de casos

El primer reporte fue de 23 casos en el año 2000; 18 casos del sexo femenino, las manifestaciones clínicas: anemia clínica 16 casos, nicturia 4 casos, poliuria 4 casos, enuresis 1. Todos en fase IV- V de la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Clearance de creatinina promedio 10ml/min (rango: 4-21 ml/min), volumen urinario 1458 cc/24 hs (rango 800-2400), densidad urinaria promedio 1010 (rango 1005- 1019). Se plantea que las manifestaciones clínicas clásicamente descritas en la literatura se presentan en muy pocos casos en nuestro estudio. El Promedio de edad de muerte renal fue de 18,5 años (r.12-28) a diferencia de lo reportado en donde el promedio es de 13 años (r. 11-17). Planteándose en base a las diferencias clínicas, la edad de muerte renal y la no detección de la alteración descrita para NPHP1 la probabilidad que sea una variedad de la enfermedad.⁶

Un estudio sobre Ultrasonido Renal realizado a 17 pacientes todos con ERC estadio IV y V, ninguno había ingresado a diálisis. Los hallazgos Ultrasonográficos: Disminución ligera a moderados del tamaño renal, ecogenicidad del parénquima renal incrementada en todos los casos en forma difusa y bilateral, pérdida de la relación cortico medular en 76% de los casos (13/17), la presencia de quistes corticomedulares (QCM) en 41% de los casos (7/17). Los casos con QCM la lesión del parénquima renal fue mayor.⁷ (figuras 2A y 2B)

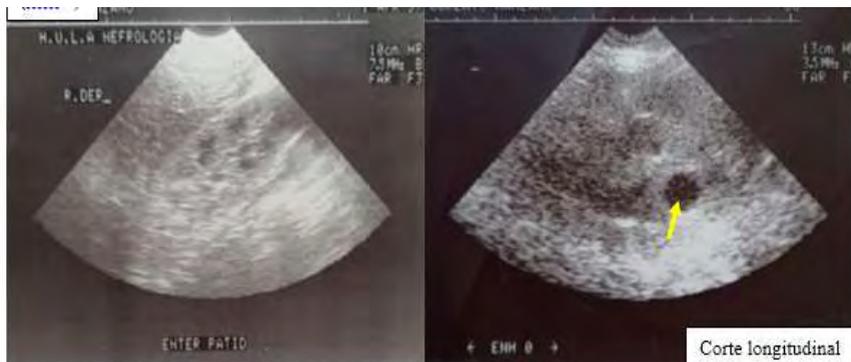


Figura 2. Ultrasonido renal de paciente femenina. 17 años. Clearance de creatinina 11 ml/min. Portador de Nefronoptosis3; 2005. Fuente. Historias Médicas-IAHULA

2A. Riñón disminuido de tamaño, ecogenicidad del parénquima renal muy aumentada, no se visualiza la línea cortico medular, la cual está ocupada por pequeños quistes que la bordean dando aspecto arrosariado.

2B. Riñón con lesión severa, difícil precisar la estructura parenquimatosa. Quiste de mayor tamaño (0,5x0,5x04) mm.

En el año 2020 se realiza el presente reporte de este estudio prospectivo extenso de 20 años. En total se han evaluado 26 familias con 41 casos con una edad promedio de 18,7 años (r.12-28) de los cuales el 73,1% del sexo femenino (30/41). 5/41 se diagnosticaron en fases I y II de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), estos eran asintomáticos. Un 87.80% que correspondes a 36/41 casos se realizó el diagnóstico en fase IV y V de la ERC.

Las manifestaciones clínicas más relevantes en los casos en fase avanzada de la enfermedad: anemia clínica 51%; astenia y adinamia 39%; polidipsia 17%; pérdida de peso 17%; poliuria 12,1%; enuresis 9,7%. Presión arterial promedio 126 mm-Hg para la sistólica (r.90-200) y 85 mm-Hg la diastólica. (r.60-120).

Los exámenes de laboratorio a su ingreso de los 36 casos en fase IV –V de la ERC

Creatinina plasmática promedio $12,5 \pm 4,1$ mg/dl. Clearance de creatinina promedio $15,2 \pm 4,4$ ml/min. Volumen urinario: 1500 ± 325 ml/24 hs. Densidad urinaria promedio 1010 ± 5 . Sedimento urinario sin alteraciones. Proteinuria negativa > 80% de los casos.

Manifestaciones extrarenales

Alteraciones óseas: una paciente con osteocondrodisplasia (Figuras 3A y 3B). Y una paciente con aracnodactilia.



Figura 3. Paciente femenina 14 años. 3A-Deformación ósea de ambos tobillos. 3B: Imagen radiológica del caso. Paciente portadora de Nefronoptosis3; 1990. Fuente. Historias Médicas -IAHULA

Un paciente con hipogonadismo con cariotipo normal. Recibía terapia hormonal sustitutiva. Falleció en fase III de la ERC como consecuencia de complicación de un seminoma que se le diagnosticó a los 23 años de edad.

Terapia de sustitución renal

De los 41 casos seis fueron trasplantados, dos con donante vivo y cuatro cadavérico; tres tienen injerto funcionando. Cinco pacientes reciben terapia tipo hemodiálisis. 33 fallecieron.

Palabras clave: Reporte de casos. Enfermedad Renal Crónica (ERC). Hallazgos clínicos.

Referencias bibliográficas

1. Fanconi G, Hanhart E, Albertini A. et Al. Die familiar juvenile Nephronphthisis. .HelvPaediatr Acta 1951;6: 1-49.
2. Fernández C, Fargier B, Villaquirán A. NEFRONOPTISIS JUVENIL FAMILIAR. Comunicación de 16 familias con árbol genealógico común.
3. Omran H, Fernández C, Jung M. et al: Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis on chromosome 3q22 in a large venezuelan pedigree. Am J Human Genet 2000;66: 118-127.
4. Wolff M, Hildebrand F. Nephronophthisis. Pediat Nephrol 2011;26(2):181.
5. Shalabh S, Molinary E. et Al. Many Genes-one Disease?. Genetics of Nephronophthisis and Nephronophthisis associated Disorders. Frontiers Pediat 2018. Doi org/org/103389//Ped2017.
6. Omran H, Fernández C et al. Identification of 8 multiplex families with detection negative Nephronophthisis. Monat Sschr Kinder Heikunde 1997;2:210.
7. Fernández C. Nefronoptisis del Adolescente (NPH3). Hallazgos Ultrasonográficos en 17 casos que proceden de un Árbol Genealógico Común. NEFROLOGIA VENEZOLANA 2006;8(4):2.



Nefronoptisis3 (NPHP3) Aspectos Genéticos

Prof. Mercedes González-Coira

Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina,
Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

mercedesg.coira@gmail.com

nephronophthisis3.ve@gmail.com

Resumen

La Nefronoptisis3 (NPHP3) es una ciliopatía renal, autosómica recesiva, con fibrosis tubulointersticial, quistes, insuficiencia y falla renal en el adolescente y en el adulto, con manifestaciones extra renales.

Omran H., Fernández C. et. al. 2000, localizan el gen de la Nefronoptisis3 (NPHP3) sobre el cromosoma 3 (3q22), a través de un extenso grupo familiar oriundo de los Andes venezolanos del estado Mérida. El método utilizado fue el Análisis de Ligamiento, a través de 297 marcadores de ADN tipo STR (microsatélites) en todo el genoma, definiendo una región crítica de homocigosis que comprende los marcadores D3S1292 a D3S218 y ocupa una longitud de 2.4 cM (Figura1). Esto permitió establecer haplotipos asociados a la enfermedad e identificar los genotipos para los enfermos (homocigotos) y sanos portadores (heterocigotos), pudiéndose conocer con precisión la condición genética de estas personas.

La región genómica de NPHP3 comprende 27 exones (40.5 kb), 3990 nucleótidos y codifica una proteína de 1330 aminoácidos; el producto génico es la nefrocistina3. Esta proteína forma parte de una familia de proteínas y se encuentra dentro del dominio ciliar sub-celular, participa en el desarrollo normal ciliar y en la función de los túbulos renales.

La mutación que produce la Nefronoptisis3 en los pacientes reportados en Mérida se encuentra en el exón 27 del gen, originando una pérdida de tres bases nitrogenadas que ocasiona la delección de una guanina en la posición 1275 y en consecuencia se altera la proteína nefrocistina 3 con pérdida de función (Olbrich H. et al., 2003)

La familia portadora de esta mutación está constituida por 7 generaciones, a partir de la tercera comienzan a casarse entre parientes, la mayoría primos primeros y segundos (P1 y P2), dando como resultado una gran familia con consanguinidad múltiple. El primer afectado aparece en la quinta generación, en la VI hay 13 afectados y 8 en la VII, producto de la consanguinidad, Figura. 2 (Fernández C., et al., 2000).

La frecuencia génica fue de 1% estimada a través de los heterocigotos y reportada para las 16 familias afectadas, en una población de 15.000 habitantes en el Municipio Chacón (Omran H., et al., 2000). Esto determina la descripción de un Foco con frecuencia polimórfica, esto

significa que el gen está presente en la familia, pero posiblemente ha pasado a la población general, dado que el área geográfica es pequeña y las personas comparten ancestros comunes aún sin saberlo (consanguinidad remota), esto conduce a la aparición de nuevos casos. De aquí la importancia de evitar los matrimonios entre parientes y además rastrear la población general para conocer la frecuencia del gen.

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva por lo tanto hay una probabilidad de transmisión del 25 % para ambos sexos, siendo la relación sexual 1:1; llama la atención que en los pacientes merideños hay una mayor proporción de mujeres afectadas en una relación de 2,2:1 ($J_i^2 = 9,13$ $P \leq 0,05$), no hay reportes en la literatura que señalen este comportamiento.

La Nefronoptosis3 tiene Heterogeneidad genética (alélica y de locus). La Alélica se define como la aparición de diferentes fenotipos clínicos o variantes dados por mutaciones diferentes dentro del mismo gen NPHP3. En esta categoría está el síndrome de Meckel con afectación renal, hepática y del SNC, también la displasia renal-hepato-pancreática tipo 1.

La Heterogeneidad de locus es la presencia del mismo fenotipo clínico producido por genes ubicados en diferentes cromosoma, tales como el síndrome de Meckel (cromosomas 1, 3q22, 4, 8, 11, 16, 17 y 19); Meckel-Gruber (cromosomas 1, 3q22, 4, 5, 8, 11, 12, 16, 17, 19); Senior-Loken tipo 3 (cromosomas 1, 2, 3q22, 4 y 12); displasia renal hepato-pancreática (cromosomas 3q22 y 17). Si bien se ha

manejado la Nefronoptisis como una enfermedad monogénica, la gran variabilidad de fenotipos clínicos involucrando genes distintos, postula una herencia Digénica, Oligogénica o Poligénica con interacción de otros genes responsables en otros tipos de Nefronoptisis, como NPHP2, NPHP4, NPHP5, 6, 7 y 8 que interactúan ya que hay un sustrato celular y orgánico común (Leggatt et al. 2023). La presencia de genes modificadores promueve la aparición de nuevos fenotipos asociados a la Nefronoptisis3.

Conclusiones

La Nefronoptisis3 presente en el estado Mérida, Venezuela, es una enfermedad quística con falla renal, hereditaria, focal, con una elevada frecuencia de larga data, segregándose consecutivamente al menos desde hace 7 generaciones en una extensa familia consanguínea. Debe alertarse a la población la necesidad de no hacer parejas dentro de la misma familia, o en aquellos con o sin parentesco lejano pero que compartan apellidos comunes, con el fin de evitar la aparición de nuevos casos.

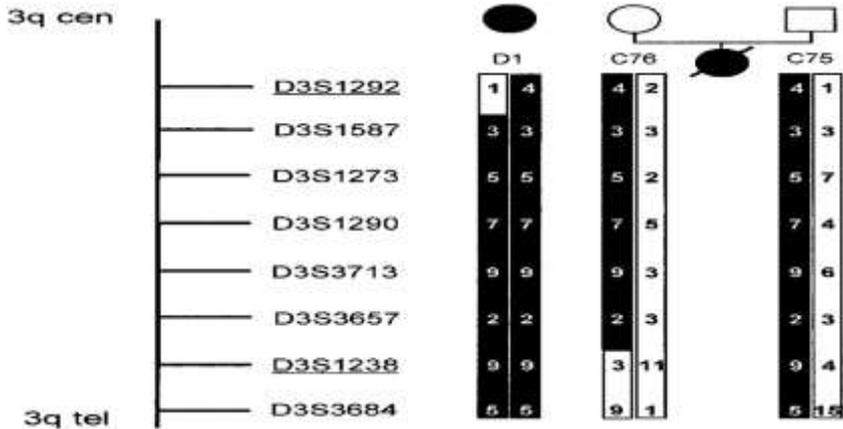


Figura1. Región crítica ubicada en el brazo largo del cromosoma 3 en dirección centrómero hacia telómero. Los haplotipos se visualizan para el homocigoto como zonas oscuras donde se localiza el gen mutado asociado a la enfermedad, demarcado por los marcadores STR D3S1292 a D3S3684, mientras que el heterocigoto se muestra como zonas claras o blancas (Omran H., Fernández C. et al., 2000)

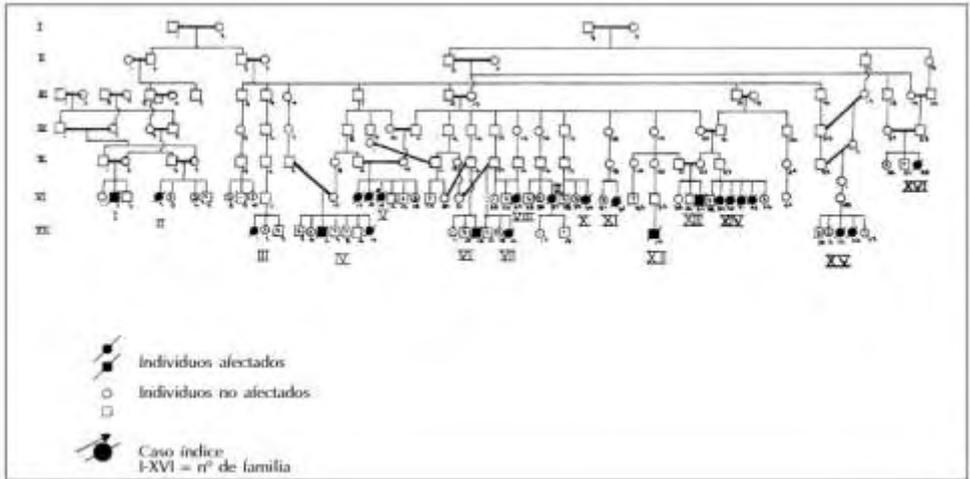


Figura 2. Genealogía familiar correspondiente a los pacientes de Nefronoptosis3 en el municipio A. Chacón, Mérida, Venezuela. (Fernández C.et al., 2000).

Palabras clave: Consanguinidad múltiple. Mutación. Frecuencia génica.

Referencias bibliográficas

1. Fernández de Monter C., Fargier B., Villaquirán A. (2000). Nefronoptosis juvenil familiar (comunicación de 16 familias con un árbol genealógico común). *Nefrología*. XX (2):151-157.
2. Leggatt G., Seaby E., Veighey K., Gast C. and Gilbert R. (2023). A role for genetic modifiers in tubulointerstitial kidney disease. *Genes* 14(1582):1-27

3. Olbrich H., Fliegau M., Hoefele J., Kispert A., Otto E., Voltz A., Wolf M., Sasmaz G., Trauer U., Reinhardt R., Sudbrak R., Antignac C., Gretz N., Walz G., Schermer, Benzing T., Hildebrandt F. and Omran H. (2003). Mutation in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nature Genet* 34(4):455-459.

4. Omran H., Fernández C., Jung M., Häffer K., Fargier B., Villaquirán A., Waldherr R., Gretz N., Brandis M., Rüschenndorf F., Reis A and Hildebrandt F. (2000). Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am.J. Hum. Genet.* 66:118-127



Presentado por: Dr. Jorge Villarreal²

Evaluación de la capacidad de concentración urinaria en portadores homocigotos vs. heterocigotos y no portadores del gen de la Nefronoptosis3 (NPHP3)

Carmen Fernández,¹ Luisa Angulo² y Mercedes Freites³

Universidad de los Andes. Departamento de Medicina. Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Facultad de Medicina. Especialista en Nefrología¹. Jefe del Laboratorio de la Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal.² Especialista en Nefrología cohorte de egresados 2022³

nephronophtthisis3.ve@gmail.com

Resumen

Introducción

La “NEFRONOPTISIS” (NPHP) es una nefritis túbulo intersticial crónica hereditaria de transmisión autosómica recesiva, está clasificada dentro de las enfermedades quísticas de la médula renal con formación primaria de quistes. El principal mecanismo fisiopatológico de la enfermedad un trastorno de concentración urinaria que se puede presentar antes de que se produzcan cambios estructurales del riñón; según algunos autores el defecto puede preceder a la disminución de la tasa de filtración glomerular¹ y puede estar presente como rasgo de heterocigosidad¹.

Las principales características clínicas de la Nefronoptisis están relacionadas con la capacidad de concentración del riñón: poliuria y polidipsia en un 80-100% de los casos que origina sed nocturna, enuresis, nicturia y micciones claras. Hasta el momento se han descrito aproximadamente 25 mutaciones que han originado una gran heterogeneidad genotípica y fenotípica².

El estudio genético por análisis de ligamiento a miembros de los grupos familiares de los Andes venezolanos portadores de NPHP evidenció una mutación localizada en el cromosoma 3q22 lo que originó una nueva variedad de la enfermedad que inicialmente se llamó del adolescente y actualmente se le conoce como Nefronoptisis³.

Este estudio genético permitió clasificar los miembros de los grupos familiares en homocigotos, heterocigotos y no portadores de la enfermedad. En base a esta clasificación se propuso dilucidar el comportamiento funcional de evaluación de la capacidad de concentración urinaria.

En los homocigotos en fase iniciales fase I y fase II de la ERC (FI-FII) y en fases avanzadas de la ERC (FIII y FIV). Comparando con los casos heterocigotos y los no portadores. Los resultados de cada uno de los grupos estudiados aportarán datos fenotípicos a la Historia Natural de la Enfermedad.

Metodología

- Se realizó un estudio comparativo transversal en paralelo.
- La población fue de 24 casos: 6 homocigotos, 10 heterocigotos y 8 no portadores.
- Se determinó en sangre. Creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, calcio y fósforo.
- Cálculo de la filtración glomerular por clearance de creatinina y /o por fórmula.
- Ex de orina
- Medición de osmolaridad plasmática y osmolaridad urinaria basal con equipo: Osmómetro (osmomat 030)
- Medición de la osmolaridad urinaria con prueba de restricción hídrica de 12 horas.

Resultados

El promedio de edad para los homocigotos en fase I y II de la ERC fue de 14,5 años. Para los homocigotos en fase III y IV de la ERC 19 años; 34,6 años para los heterocigotos y 22,5 años para los no portadores.

El examen de orina no demostró alteración en ninguno de los grupos estudiados.

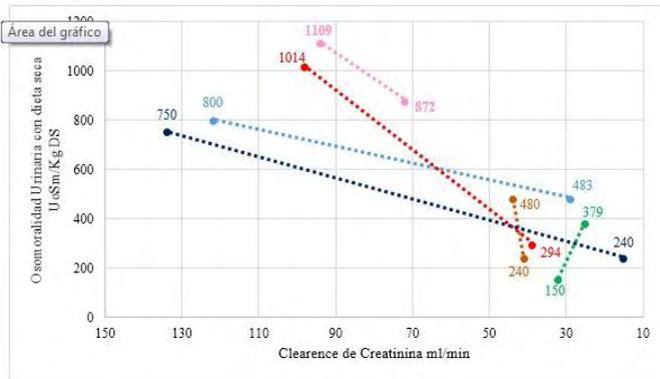
Tabla 1. Resultados comparativos entre portadores heterocigotos, no portadores y homocigotos en fase I - II vs III-IV de Nefronoposis3. NPHP3

VARIABLE	H	No P	p	HH.I-II	II (p)	NOP.(p)	HH.III-IV	H.(p)	NOP.(p)
Pcr -mg/dl	0,74±0,12	0,63±0,07	0,028	1,04±0,4	0,158	0,071	3,1±1,5	0,011	0,01
Ccr ml/min	123±16	121±18	0,881	91±14	0,002	0,086	31±9	0	0
PoS _m . mOsm/kg	280±21	293±28	0,365	304±12	0,016	0,421	298±11	0,05	0,717
UoS _m (B) mOsm/kg	508±287	382±200	0,291	666±204	0,224	0,026	298±10	0,058	0,33
UoS _m (rh) mOsm/kg	950±133	985±73	0,482	921±109	0,646	0,245	385±94	0	0
Vu _m /24hs				1940±573			2000±779		
UpH	5,37±0,32	5,67±0,73	0,307	5,22±0,58	0,579	0,223	6,11±0,98	0,126	0,38
UDA	1024±3,6	1022±5,8	0,508	1020±6,5	0,219	0,51	1009±5,3	0	0,001
PNa _m /dl	4,3±1,1	3,2±1,1	0,058	2,4±0,65	0,001	0,09	4,9±1,01	0,277	0,012
PNa _m Eq/l	146±1,7	142±3,3	0,013	143±5,5	0,218	0,789	138±1,6	0,006	0,078
PK _m /dl	4,4±0,4	4,07±0,47	0,163	3,9±0,65	0,205	0,78	4,6±0,37	0,604	0,21
PCa _m /dl	8,5±0,26	8,9±0,27	0,009	8,7±0,99	0,782	0,556	8,5±0,5	0,736	0,119
PP _m /dl	3,7±0,95	4,1±0,45	0,245	3,4±1,3	0,625	0,241	5,9±1,05	0,002	0,07
RU/PoS _m B	1,81	1,3		2,18			1		
RU/(PoS _m ,rh)	3,38	3,36		3,02			1,29		

H. heterocigotos. NoP. No portadores. HH.I-II. Homocigotos fase I-II de la ERC.HH.III-IV de la ERC. Pcr. Creatinina plasmática. Ccr: Clearence de creatinina. PoS_m: Osmolaridad plasmática. UoS_mB: Osmolaridad urinaria basal. UoS_m(rh): Osmolaridad urinaria con restricción hídrica. Vu: Volumen urinario en 24 hs. UpH: pH urinario. UDA: densidad urinaria. Pau: ácido úrico plasmático. PNa: sodio plasmático. PK: Potasio plasmático. PCa: Calcio plasmático. PP: Fósforo plasmático. RU/PoS_mB: Relación urinaria plasmática osmolar basal. Relación urinaria plasmática osmolar con restricción hídrica. (p) grado de significancia.⁴

Se realizó un estudio en 8 familias conocidas por formar parte de grupos portadores de NPHP3; se seleccionaron 10 portadores heterocigotos (H), 8 no portadores (NP) y 6 homocigotos (HH) evaluados con ERC en fases iniciales (FI y FII) y con ERC en fases avanzadas (FIII y FIV).

En la Tabla 1 observamos los resultados de las variables estudiadas, no hubo diferencia significativa cuando comparamos los hallazgos en el grupo de H y no P. El CCr mostró una diferencia significativa cuando se comparó H y NOP con los HH en estadio FI yFII de la ERC posiblemente relacionada con el método empleado para calcular el Ccr; los HH se realizó por depuración de creatinina y los heterocigotos y no portadores por fórmula MDRD y Schwartz (población pediátrica). Hubo tendencia a la disminución del ácido úrico plasmático en los HH probablemente por aumento en la excreción. Las pruebas de concentración urinaria con restricción hídrica de 12 horas evidenciaron que los portadores H, No P y los HH en estadio FI y FII de la ERC. La densidad urinaria fue > 1020 , la concentración máxima con restricción hídrica fue $>$ de 800 mOsm/Kg y la relación U/P osmolar fue $>$ de 3. Estos resultados demuestran una capacidad de concentración máxima en los 3 grupos. Cuando la ERC avanza hacia fases FIII y FIV observamos una UDA < 1010 , una concentración con restricción hídrica que no sobrepasa los 500 moSm/Kg y una U/P oSm < 2 lo que demuestra una incapacidad para concentrar la orina en todas las pruebas realizadas. No se observaron alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los electrolitos Na, K, Ca, y P. En el caso de los HH con deterioro avanzado de la función renal: fases FIII y FIV de la ERC hay tendencia a la hiperuricemia, hiponatremia e hiperpotasemia relacionado con el deterioro avanzado de la función renal. La medición del volumen urinario en 24 horas fue similar tanto en el grupo de HH con función renal conservada fases FI y FII como en HH con deterioro de la función renal en FIII y FIV. No encontrándose volumen urinario compatible con poliuria.



Nota.

- Paciente 1
- Paciente 2
- Paciente 3
- Paciente 4
- Paciente 5
- Paciente 6

Figura 1. Comparación del clearance de creatinina y osmolaridad urinaria medida con dieta seca en pacientes homocigotos en estadios G1-G4 de la enfermedad renal crónica.

Observamos una correlación positiva entre el clearance de creatinina y el grado máximo de concentración urinaria con dieta seca. Con un Ccr > de 90 ml/min la concentración urinaria es mayor de 750 mOsmKg, llegando a un máximo de 1014 moSm/kg. A medida que desciende el CCr va descendiendo la máxima capacidad de concentración urinaria, cuando el Ccr es < de 60 ml/min la concentración máxima no sobrepasa los 600 mOsm/Kg. El paciente no 4 fallece en fase FII con una concentración urinaria máxima de 872 moSm/Kg. Pacientes No 3 y 5 ingresaron en fase FIII de la ERC con una máxima capacidad de concentración que no supera los 500 moSm/Kg con un Ccr < de 40 ml/.

Comentarios

En nuestro grupo de estudio seleccionado en base a los resultados de análisis de ligamiento, la capacidad de concentración urinaria medida por la densidad urinaria, osmolaridad urinaria basal, osmolaridad urinaria con restricción hídrica y la Relación U/P osmolar determinada en no portadores, heterocigotos y homocigotos en fase I y II de la ERC el riñón tiene capacidad normal para concentrar la orina. En los grupos homocigotos con ERC en estadios avanzados fases III y IV de la ERC la capacidad de concentración se pierde.

Palabras clave: Nefritis Intersticial Crónica Hereditaria. Capacidad de concentración urinaria. Restricción hídrica.

Referencias bibliográficas

1. Gardner K, Bernstein J. Familial Juvenile Nephronophthisis: Medullary Cystic Disease Complex. In: Edelman J and Chester M (eds). Pediatric Kidney Disease. Little Brown and Company Boston, Toronto, London, 1992; pp1171-1177.
2. Stokman M, Lilien M, Kners N. and Nijne K. NEPHRONOPHTHISIS. Gene Review (Internet) Advanced Search, 2016.
3. Omran H, Fernández C, Jung M. et al: Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. Am J Human Genet 2000; 66: 118-127.

4. Fernández C., Freire M. Evaluación de la Capacidad de Concentración Urinaria, Electrolitos y Ultrasonido Renal en Portadores Homocigotos Vs Heterocigotos y No Portadores del Gen de la Nefronoptosis del Adolescente (NPHP3): Participación de 8 familias. Tesis de Grado. Impresa. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal; 2022.



Presentado por: Dr. Sergio Ramirez³
Vres15@gmail.com

Niveles de presión sanguínea- electrolitos y sustancias vasoactivas en portadores homocigotos y heterocigotos del gen de la Nefronoptisis3 (NPHP3)

Carmen Fernández¹, Bernardo Fargier², Luisa Angulo³, Vanesa Villaroel⁴, María Gavidia,⁵ Luz Meza⁶, Guillermo Gonzales⁷ y Jorge Méndez⁸

Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal del IA Hospital Universitario de los Andes^{1,2,3}. Departamento de Fisiopatología.⁴ Cohorte egresados Especialistas en Nefrología 2012. Facultad de Medicina. Instituto de Estadística Aplicada y Computación. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales.⁸

nephronophthisis3.ve@gmail.com

Resumen

Introducción

La Nefronoptosis³. (NPHP3), es una variedad de la Nefronoptosis (NPHP) en general, cuya mutación genética se localiza en el cromosoma 3q22. La NPHP es la causa genética más común de enfermedad renal crónica (ERC) en niños y adolescentes ¹.

Se realizó un estudio donde investigamos la evolución de las cifras de presión sanguínea, los niveles plasmáticos, la excreción urinaria de sodio y potasio y niveles plasmáticos de la actividad plasmática de la renina (PRA), aldosterona y noradrenalina en pacientes portadores homocigotos y heterocigotos del gen de la NPHP3 con la finalidad de dilucidar conocimiento en la Fisiopatología de la presión sanguínea y equilibrio electrolítico en estos pacientes.

Métodos

17 casos: 8 homocigotos: 2 con función renal conservada, 2 trasplantados y 4 en hemodiálisis (se tomó muestra basal, pre y post diálisis en el caso de la renina y aldosterona). 9 heterocigotos (familiares directos: 3 madres, 4 hermanos y 2 tías maternas). Las cifras tensionales fueron tomadas de sus historias clínicas (HC) del registro de estudio de Enfermedades Renales Hereditarias. (> 5 tomas de PA en las diferentes fases de la ERC. Los pacientes en diálisis que recibían tratamiento hipotensor, se suspendieron 48 horas antes de la toma de las muestras. Los dos casos trasplantados con riñón de donante vivo (hermanos). Los electrolitos estaban registrados en sus HC como parte del

estudio. En la medición de sustancias vaso activas se diseñó un estudio caso control, los controles no estaban relacionados con el grupo familiar y fueron apareados por sexo, edad y condición clínica.

Resultados

Fueron incluidos dos casos trasplantados ambas del sexo femenino, con edad promedio de $44,5 \pm 6$ años y 4 homocigotos del sexo masculino en hemo diálisis con edad promedio de $24 \pm 2,5$ y 9 heterocigotos con una edad promedio de $34,3 \pm 11$ años. La Presión arterial en los 2 trasplantados con un rango elevado con un promedio 141 ± 27 , para las cifras sistólicas y de normalidad $75 \pm 7,6$ para las diastólicas; los heterocigotos, las cifras fueron más bajas con un promedio de $111 \pm 4,3$ para las sistólicas y de $69 \pm 3,1$ para las diastólicas. Los 4 pacientes en hemodiálisis registraron cifras tensionales elevadas con un promedio de $147 \pm 43,2$ para la sistólica y de $97 \pm 9,8$ para la diastólica. Las concentraciones plasmáticas de sodio y potasio estuvieron dentro del rango normal en todos los grupos.

Tabla 1. Contrastes t en dos pacientes Homocigotos con Clearance de Creatinina mayor de 60 ml/min y menor de 60 ml/min, respectivamente.

Clearance de Creatinina	Variable	> de 60 ml/min			< de 60 ml/min			Valor <i>p</i>
		Media	Error Estándar	N	Media	Error Estándar	N	
Paciente 1	PAS (mm-Hg)	98.33	3.07	6	115.0	8.66	4	0.1483
	PAD (mm-Hg)	72.5	2.50	4	75.0	5.0	4	0.6758
	PNa (mEq/l)	143.67	0.76	6	141.67	1.45	3	0.3060
	PK (mEq/l)	4.62	0.32	6	5.73	0.2	3	0.021*
	Una (mEq/l)	113.0	6.35	3	89.67	9.17	3	0.1132
	UK (mEq/l)	32.43	9.31	3	24.33	5.24	3	0.50
	EFNa (%)	1.17	0.17	3	4.0	2.0	3	0.2919
Paciente 2	PAS (mm-Hg)	115.0	2.89	4	116.67	3.33	3	0.7228
	PAD (mm-Hg)	61.67	3.07	6	76.67	3.33	3	0.0195*
	PNa (mEq/l)	141.25	1.11	4	142.33	1.20	3	0.5392
	PK (mEq/l)	4.35	0.18	4	4.43	1.12	3	0.7119
	Una (mEq/l)	142.33	30.56	3	98.67	39.07	3	0.4311
	UK (mEq/l)	32.57	9.73	3	32.57	4.19	3	1.0
	EFNa (%)	1.50	0.29	3	3.83	0.83	3	0.0947**

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión Arterial diastólica. PNa: Sodio plasmático. PK. Potasio plasmático. Una. Sodio urinario. UK. Potasio urinario. EFNa. Excreción fraccional de sodio*: significativo al 5%; **: significativo al 10%

Dos casos homocigotos con función renal conservada, uno del sexo masculino y otro femenino ambos de 16 años de edad. En ambos hubo un aumento en las cifras tensionales tanto en las cifras sistólicas como diastólicas en relación con Ccr > de 60 a Ccr<60, sin llegar

a registrar niveles de hipertensión. (tabla1). Las cifras plasmáticas y urinarias de Na y K dentro de límites normales en ambas fases. La EFNa se elevó en la fase de Ccr < de 60 ml/min, en ambos casos.

Comentarios

La presión sanguínea (PS) se comportó similar a lo descrito en la literatura, durante el curso de la enfermedad permaneció dentro de rango normal, aumentó solo cuando el daño renal evolucionó a fases tardías de la ERC y en pacientes en diálisis. Aunque la EFNa se elevó cuando el Ccr disminuyó a < de 60 ml/min, la PS tiende a elevarse, posiblemente por influencia de activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). No se presentaron trastornos electrolíticos del sodio o del potasio en ninguno de los grupos.

La PRA, la Aldosterona y la norepinefrina, estaban elevadas en todos los grupos clínicos (figura 1 y2) evidenciando un aumento de la actividad del SRAA; a nivel sistémico existe una resistencia a la acción de este sistema evidenciado por una PS normal, a excepción de los dializados en donde la PS estaba elevada con un comportamiento similar a pacientes en diálisis por otra etiología. El SRAA juega un rol primordial en la mayoría de los cambios fisiopatológicos que conducen a la progresión de la enfermedad renal.²

En células cultivadas del Túbulo colector (TC), la aldosterona promueve la cilio génesis, la longitud del Cilio Primario (CP) en estas células responden a la acción de la aldosterona. La aldosterona causa alargamiento del CP en el cultivo de células principales del TC, E induce crecimiento de las células principales del TC. Estudios experimentales demuestran interrelación entre el CP, el aparato Yuxtaglomerular y el SRAA.³

Finalmente, en este estudio se demuestra una actividad del SRAA incrementada, dada por elevación de la PRA, de la aldosterona además de aumento de la NE, en todos los grupos homocigotos estudiados, cuando comparamos con el grupo de heterocigotos la diferencia fue significativa, aún por debajo del grupo control. Lo que nos permite plantear un rasgo de homocigocidad (aumento) Versus rasgo de heterocigocidad (disminución), de estas sustancias a nivel plasmático en la NPHP3.

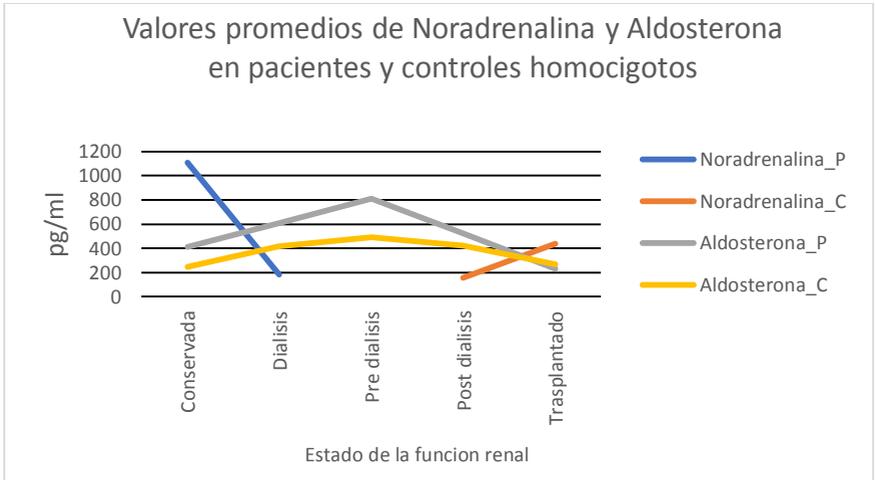


Figura 1. Concentración plasmática de aldosterona y noradrenalina en condiciones clínicas diferentes en homocigotos y controles .

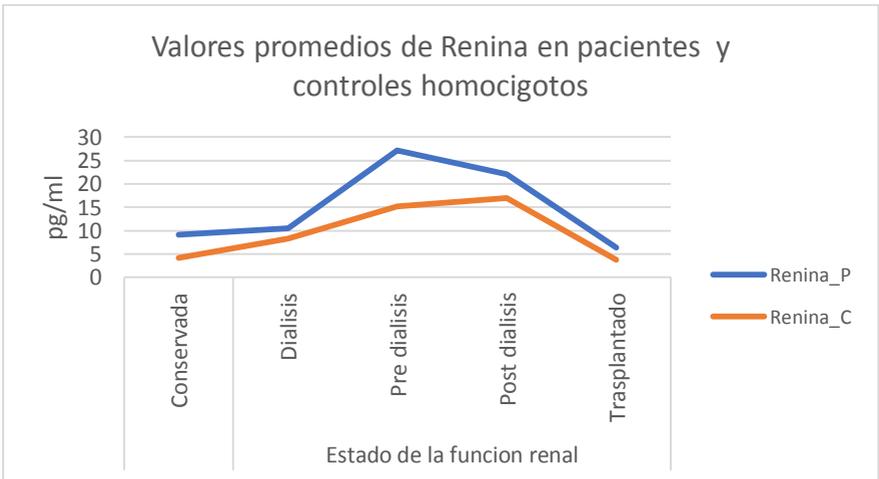


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de renina en condiciones clínicas diferentes en homocigotos y controles .

Palabras Clave: Presión Arterial. Sistema Renina Angiotensina. Sustancias vaso activas.

Referencias bibliográficas

1. Salomón R, Saunier S, and Niaudet P. Nephronophthisis. *PediatrNephrol* 2009; 24:2333-2344
2. Ruster C and Waf G. Renin Angiotensin – Aldosteron System and progression of Renal Disease. *JASN* 2006; 17(11)2985-2991
3. Komarinets O, Chassots A, Bernabeu O, Czogalla J, Roth I, and Liqdet N. Aldosterone controls Primary Cilium length and cell size renal. *FASEBv* 2020;34(2):2625-2640.
- . Fernández C, Méndez J, Angulo L et al. Niveles de Presión Sanguínea- Electrolitos y Sustancias Vasoactivas en portadores homocigotos y heterocigotos del gen de la nefronoptisis3 (NPHP3). Revisión de la literatura. Manuscrito impreso no publicado. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal; 2022.



El aparato yuxtaglomerular en la NPHP3: “una interrogante”

Dra. Dulce María Winterdaal C.

Facultad de Medicina-Universidad de Los Andes-
Mérida-Venezuela

dulcemariawinterdaal@gmail.com,
nephronophthisis3.ve@gmail.com

Resumen

El gen de la NPHP3 (Nefronoptosis del adolescente) fue identificado por primera vez en 1997 en Canaguá, una población de los Pueblos del Sur ubicada en el estado Mérida en Venezuela¹. Desde entonces la NPHP3 ha sido objeto de múltiples estudios en la Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante dirigidos por la Dra. C. Fernández. La NPHP3 es una ciliopatía renal que es consecuencia de una mutación a nivel del cromosoma 3q22¹. Esta mutación determina una alteración en los componentes del cilio primario, el cual es un cilio inmóvil que se encuentra en las células epiteliales renales polarizadas y que actúa como una antena a nivel de las células renales de los seres humanos. Este cilio primario está conformado por un cuerpo basal adherido a la membrana basal celular con un cuerpo o

esqueleto que sobresale hacia la luz tubular. El esqueleto está conformado por microtúbulos que se encargan de dirigir el transporte bidireccional desde la célula tubular hacia la luz tubular y viceversa². Este transporte ocurre gracias a la interacción de proteínas intraflagelares de transporte (IFT) como la Kinesina-2 denominada también Nefrocistina que se encarga del transporte de moléculas anterógrado, del interior de la célula a la luz tubular y la Dineina 1B que se encarga del transporte retrógrado es decir de la luz tubular hacia el interior de la célula. Estas moléculas se expresan en complejos macromoleculares denominados módulos 1-8 y constituyen el Complejo de Nefronoptisis 1-8. Estos complejos funcionan en paralelo uno con otro para mantener la ciliogénesis y la función del cilio primario. Las mutaciones de este complejo determinan las variantes fenotípicas del espectro observado en la NPHP y determinan alteraciones a nivel de los mecanosensores ciliares para detectar el flujo de fluido luminal lo que lleva a una disregulación del crecimiento tisular y la formación de quistes renales característicos de la NPHP³.

El aparato yuxtaglomerular (AYG) es una estructura, próxima al glomérulo, que regula el funcionamiento de cada nefrona y está constituido por células especializadas de musculo liso de la arteriola aferente (células granulares), la mácula densa (células especializadas del túbulo contorneado distal) y las células mesangiales extraglomerulares que se encuentran entre la arteriola aferente y eferente.

La mácula densa es una estructura especializada y sus células son los elementos sensoriales del AYG. Tienen un papel importante en el control del flujo sanguíneo renal, la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) y la liberación de renina. Su posición en el AYG es estratégica. La membrana apical está expuesta a la luz tubular y su porción basal en contacto con las células granulares de la arteriola aferente productoras de renina y con las células contráctiles extraglomerulares. Debido a esta ubicación las células de la mácula densa (MD) tienen una función sensorial (mecano y quimiorreceptora) y son capaces de sentir las alteraciones del volumen y composición química del fluido intratubular. Los cambios en la TFG provocan la síntesis y liberación de mediadores químicos que actúan sobre las células del AYG convirtiendo la MD en un órgano paracrino. Esta función está determinada por la presencia del Cilio Primario a nivel de las células epiteliales de la MD. El cilio primario regula la excreción de sodio inhibiendo la liberación de renina por acción de la adenosina (vasoconstrictora) o estimulando la liberación de renina por vía de COX2 y PGE2 (vasodilatadora)^{4,5}.

En la NPHP se produce un déficit en la capacidad de concentración urinaria y en la reabsorción de sodio⁶. Esto quiere decir que los pacientes afectados de la enfermedad no son capaces de responder a los cambios de volemia ni a los cambios de las concentraciones plasmáticas de sodio lo que se expresa clínicamente con poliuria, polidipsia, hiponatremia, hipovolemia y presión arterial normal⁷. Esto no ocurre en la NPHP3 variante de Los Andes⁸.

En estudios realizados en pacientes con el gen de la NPHP3 se encontró un aumento de la Actividad de Renina Plasmática, de los niveles de Aldosterona y de Norepinefrina pero los pacientes se encontraban normotensos hasta llegar a las fases avanzadas de la Enfermedad Renal Crónica. Adicionalmente en este grupo de pacientes las concentraciones plasmáticas y urinarias de Na⁺ y K⁺ así como la Osmolaridad Urinaria y Plasmática fueron normales⁸. Esto plantea dos interrogantes: ¿los pacientes con NPHP3 muestran una resistencia tubular a la acción de la Aldosterona? ¿Es posible que el fenotipo de la NPHP3 no tenga alteraciones en la MD ni el Cilio Primario?

Estas y otras interrogantes deben ser objeto de investigaciones en el campo de la biología molecular para lograr un mayor avance en el conocimiento de la NPHP3.

Conclusiones

La macula densa y el cilio primario no parecen verse afectados en la NPHP3 variante de los Andes lo que constituye una característica diferente a las otras variantes de NPHP y que debería demostrarse en estudios posteriores.

Palabras clave: Macula Densa, Cilio Primario, Ciliopatías.

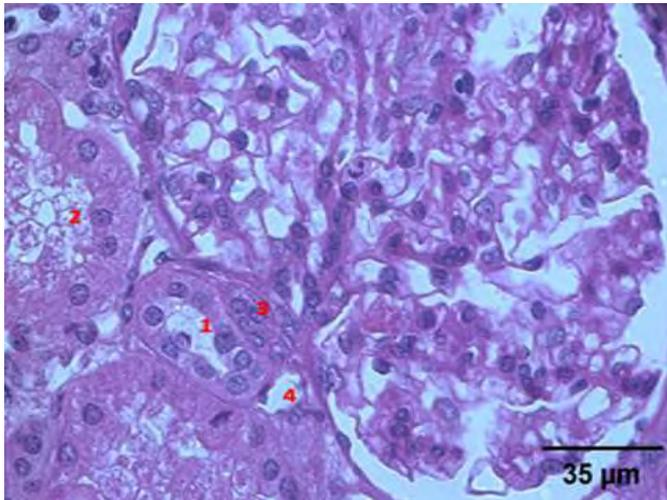


Figura 1. Imagen por microscopia de luz del aparato yuxtaglomerular de un paciente con NPHP3 HEx20. 1 Túbulo contorneado distal, 2 Túbulo contorneado proximal, 3 Mácula densa, 4 Arteriola eferente. Fuente. Cortesía Dra. Carmen Fernández.

Referencias bibliográficas

1. Omran H, Fernández C, Jung M, Haffner K, Fargier B, Villquiran A, et al. Identification of a New Gene Locus for Adolescent Nephronophthisis on Chromosome 3q22 in a Large Venezuelan Pedigree. *Am. J. Hem. Genet.* 2000; 66: p. 118-127.
2. Arts HH, Knoers NVAM. Current insights into renal ciliopathies: ¿what can genetics teach us? *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: p. 863-874.

3. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett A. Ciliopathies and the Kidney: A Review. 2020; 77(3): p. 410-419.
4. Cangioti AM, Lorenzi T, Zingaretti MC, Fabri M, Morroni M. Polarized Ends of Human Macula Densa Cells: Ultrastructural Investigation and Morphofunctional Correlations. The Anatomical Record. 2018; 301: p. 922-931.
5. Schnermann J. The Juxtaglomerular Apparatus: From Anatomical Peculiarity to Physiological Relevance. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: p. 1681-1694.
6. Krishnan R, Eley L, Sayer JA. Urinary Concentration Defects and Mechanisms Underlying Nephronophthisis. Kidney Blood Press Res. 2008; 31: p. 152-162.
7. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. 2018; 23: p. 904-911.
8. Fernández C, Fargier B, Angulo L, Villaquirán A, Gavidia MI, Meza L, et al. Niveles de presión sanguínea, electrolitos y sustancias vasoactivas en portadores homocigotos y heterocigotos del gen de la Nefroptosis 3 (NPHP3). Manuscrito impreso no publicado. Merida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Dialisis y Trasplante Renal; 2018.



Presentado por: Dr. Edwin Javier Gordon²

javiergordonhg@gmail.com

Hallazgos morfológicos de lesiones precoces vs lesiones tardías en biopsias renales de portadores homocigotos de Nefronoptosis del adolescente (NPHP3). Análisis con microscopía de luz de alta resolución

Fernández C¹, Gordon J², Villaquirán ¹, Ruiz R³, y Peña Z³.

¹Facultad de Medicina, Especialidad en Nefrología, Universidad de los Andes. ²Especialista en Nefrología. Cohorte de egresados 2023. Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela. ³Centro de Microscopía Electrónica “*Dr. Ernesto Palacios Prii*”, Vicerrectorado Académico, Universidad de Los Andes.

nephronophthisis3.ve@gmail.com

Resumen

La Nefronoptisis (NPHP) en general es una nefritis túbulo intersticial crónica hereditaria clasificada dentro de las enfermedades quísticas de la médula renal; es una enfermedad rara descrita por primera vez por Smith y Graham en el año 1945 quién la llamó Enfermedad Quística Medular. Usualmente cursa con pocos síntomas; la poliuria y polidipsia relacionados con trastornos de concentración urinaria. Presenta quistes fundamentalmente a nivel cortico medular del riñón; evoluciona hacia la Enfermedad Renal Crónica (ERC) a edades muy tempranas de la vida.¹ En el año 1952, Fanconi y sus colaboradores publicaron un caso de un grupo de niños con ERC y por la apariencia del riñón la llamó Nefronoptisis que significa “desintegración de la nefrona”.²

En nuestro Centro Hospitalario se han diagnosticado 41 casos con NPHP3, pertenecientes a 26 grupos familiares con un árbol genealógico común, el estudio genético por análisis de ligamiento detectó una alteración en el cromosoma 3q22, definiéndose la variedad inicialmente como NPHP del adolescente y actualmente como NPHP3.³

Metodología

Se presenta el estudio de los hallazgos Histopatológicos con Microscopía de luz de alta resolución (MLAR) en 8 biopsias de portadores homocigotos de NPHP3, pertenecientes a la variedad de los Andes Venezolanos.

Tipo de Estudio: Observacional, analítico, comparativo de correlación.

Para su estudio se dividieron los casos en fase temprana (I-II) de la ERC (3 casos) con clearance de creatinina (Ccr) > de 60 ml/min; y cinco en fase tardía (III-IV) con Ccr < de 60 ml/min.

Resultados

Se estudiaron 8 pacientes, tres en fase inicial de la enfermedad (tabla.1) correspondiente a un 40% y cinco (60%) en fase tardía; cinco del sexo masculino (60%). Promedio de edad 18,5 años \pm 3.

Tabla 1. Promedio de parámetros funcionales de portadores homocigotos de Nefronoptisis3 (NPHP3).⁵

PARAMETROS EVALUADOS	FASE PRECOZ	FASE TARDÍA
PCr mg/dl	1,09 \pm 0,37	4,39 \pm 0,65
ClCr ml/min/m ²	86,67 \pm 27,94	24,4 \pm 3,83
Uda	1017,33 \pm 4,97	1010 \pm 2,5
UoSmB. moSm/Kg	592,33 \pm 225,25	264 \pm 34,34
UoSmRH: moSm/kg	764,67 \pm 190,03	413 \pm 75,31

PCr: Creatinina plasmática. ClCr: clearance de creatinina, Uda: densidad urinaria, UoSmB: Osmolaridad urinaria basal. UoSmRH: Osmolaridad urinaria con restricción hídrica.

MICROSCOPIA DE LUZ DE ALTA RESOLUCION (MLAR)

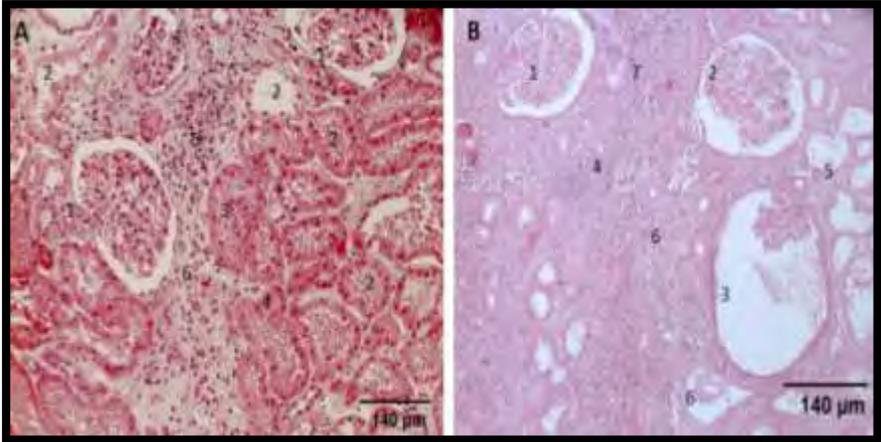


Figura 1: Comparativa de corteza renal en fase precoz vs fase tardía de portadores homocigotos de Nefronoptosis (NPHP3). Figura A. Figura B: MLAR (HE X 20).⁶

- A. Fase precoz: Glomérulos con estructura conservada se observan las luces capilares (1). Túbulos de aspecto normal, epitelio tubular con células nucleadas y vacuolizados (2) Y algunos con divertículos (3). Infiltrado intersticial moderado (4).
- B: Fase avanzada con presencia de tres glomérulos con retracción en diferente grado, leve (1), moderado (2) y severo, quístico (3). Fibrosis periglomerular. Túbulos dilatados, acelulares, tortuosos (4). Hipotróficos. Divertículos (5) Fibrosis e infiltrado intersticial severo (6).

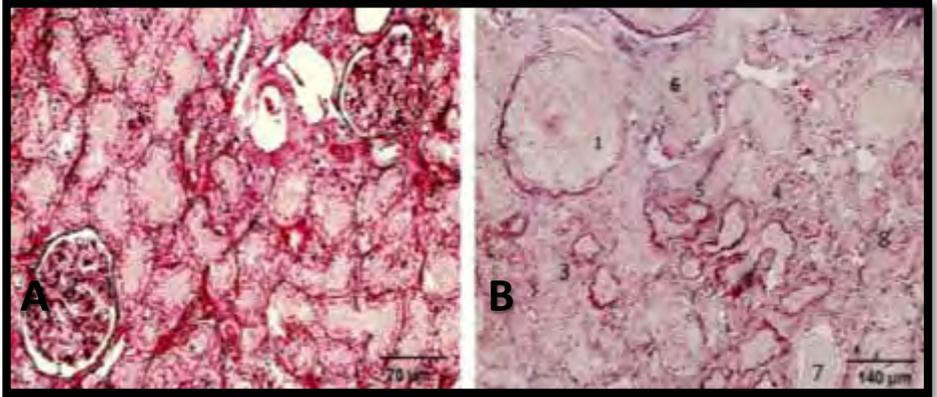


Figura 2. Comparativa de área medular superficial renal en fase precoz vs. fase tardía de portadores homocigotos de Nefronoptosis3 (NPHP3). MLAR. (plata contrastada x20).

A. Fase precoz: Se visualizan dos glomérulos moderadamente conservados, túbulos vacuolizados, epitelio tubular con células nucleadas. Edema intersticial moderado.

B. Fase tardía: Glomérulos totalmente escleróticos. Túbulos dilatados acelulares, con engrosamiento importante y desdoblamiento de la membrana basal, flocetos y divertículos tubulares. Algunos severamente engrosados fibróticos. Túbulos dilatados con cilindros céreos en su interior.

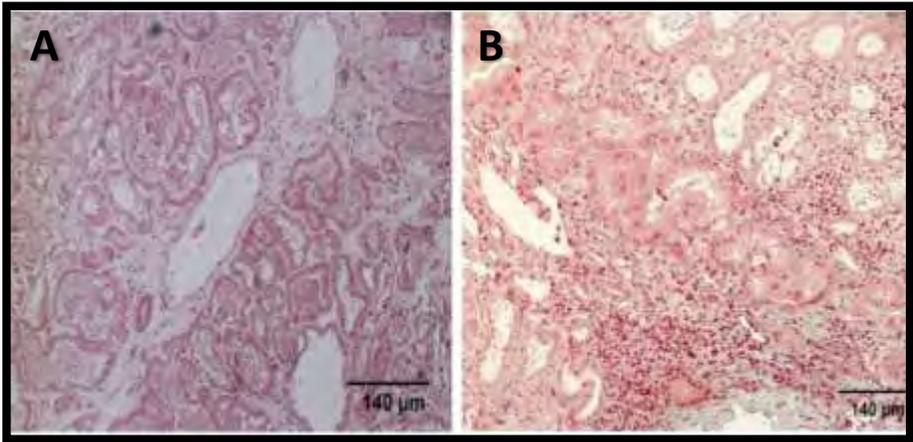


Figura 3: Comparativa de la medular profunda en fase precoz vs. fase tardía en portadores homocigotos de NPHP3. MLAR.: plata contrastada x20. HE x20.

Túbulos hipertróficos, deformados, vacuolizados con engrosamiento importante de la membrana basal tubular, epitelio tubular celular, presencia de floretes y de divertículos, hipotrofia tubular. Infiltrado intersticial leve. Fibrosis intersticial leve. Presencia de quistes intertubulares. B. Túbulos severamente engrosados fibróticos, tortuosos; dilatados, hipotróficos y acelulares. Presencia de quistes de diferente tamaño. Fibrosis intersticial severa, infiltrado intersticial difuso.

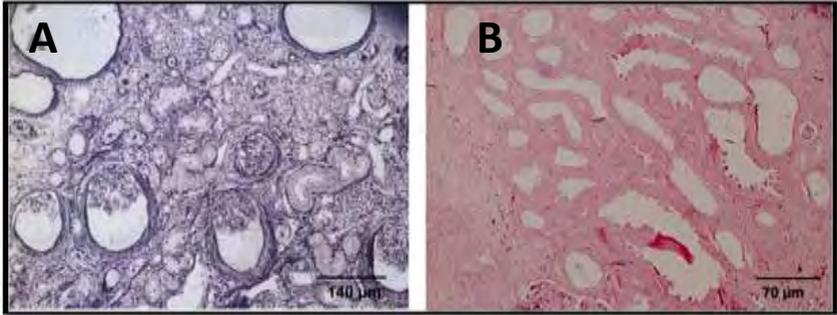
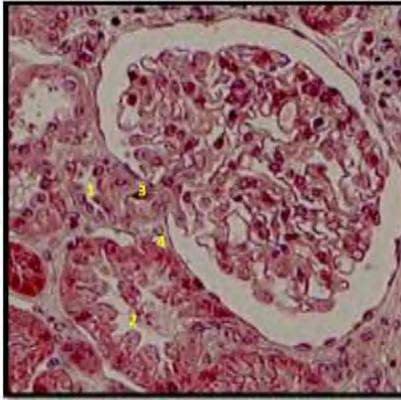


Figura 4: Corteza y medula renal en fase terminal de portadores homocigotos de (NPHP3)

Tricrómico 20X. En la corteza renal 4 glomerulos con retracción severa, un glomérulo esclerosado, 3 de apariencia quística, fibrosis peri glomerular, fibrosis intersticial, túbulos dilatados con MB muy gruesa, tortuosos, hipotrofia tubular.

HE10X. Múltiples túbulos de apariencia quística de diferentes tamaños, dispuestos en banda, totalmente acelulares, pérdida total del epitelio, MBT deformada con imágenes en cierra y cilindro céreo intratubular. Fibrosis intersticial, túbulos dilatados con MB muy gruesa, tortuosos, hipotrofia tubular.



- 1-Túbulo distal
- 2-Túbulo proximal
- 3-Células yuxta glomerulares
- Arteriola aferente

Figura 5. Morfología del aparato yuxtaglomerular en microscopia de luz de portadores homocigotos de Nefronoptosis3 (NPHP3) en fase precoz de la enfermedad. HE X20.

El Aparato Yuxta Glomerular (AYG) se observó en la fase precoz de la enfermedad. Glomérulo de apariencia normal. Las estructuras que conforman el AYG, TCD, mácula densa, células yuxta medulares y la arteriola aferente, se observan en la Figura 5.

Comentarios

Se observaron todas las alteraciones morfológicas descritas a nivel túbulo intersticial en la Nefronoptosis. Se describen con precisión los cambios observados a nivel histopatológico en la etapa precoz de la enfermedad.

Palabras Clave: Corteza renal. Región medular profunda. Aparato yuxtaglomerular.

Referencias bibliográficas

- 1 Smith C and Graham J. Congenital Medullary cysts of the kidneys with severe refractory anemia. *Am J Dis Child* 1945; 69:369-378.
- 2 Fanconi G, Hanhart E, Albertini A. et Al. Die familiar juvenile Nephronphthisis. *HelvPaediatr Acta* 1951;6: 1-49
- 3 Omran H, Fernández C, Jung M. et al. Identification of a new gene locus for adolescent nephronohthisis on chromosome 3q22 in a large venezuelan pedigree. *Am J Human Genet* 2000;66: 118-127.
- 4 Ulate G. y Hawking E. Hiperplasia del Aparato Yuxta Glomerular. *ACTA Med Costarricense* 1987;30 (2):98-103.
- 5 Fernández C, Freire M. Evaluación de la Capacidad de Concentración Urinaria, Electrolitos y Ultrasonido Renal en Portadores Homocigotos Vs Heterocigotos y No portadores del Gen de la Nefronoptosis del Adolescente (NPHP3): Participación de 8 familias. Tesis de Grado. Impresa no publicada. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal; 2022.
- 6 Fernández C, Gordon J, Peña Z y Ruiz R. Hallazgos Morfológicos de Lesiones Precoces Vs Lesiones Tardías en Biopsias Renales de Portadores Homocigotos de Nefronoptosis3 (NPHP3). Análisis con Microscopía de Luz y Microscopía Electrónica de Transmisión. Trabajo impreso no publicado. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Centro de Microscopía Electrónica Dr. “Ernesto Palacios Pru”; 2023.



Dra. Zulma Cecilia Peña Contreras
zulmap@gmail.com



MSc. Romina Rocio Ruíz Arellano
rominarruiz@gmail.com

Aplicación de la Microscopia electrónica para evaluar los hallazgos ultraestructurales de las alteraciones moleculares reportadas en Nefronoptisis

Peña-Contreras, Zulma¹; Ruíz-Arellano, Romina¹;
Gordon, Edwin² y Fernández, Carmen³

¹Centro de Microscopia Electrónica “Dr. Ernesto Palacios Prii”, Vicerrectorado Académico, Universidad de Los Andes.

²Especialista en Nefrología. Cohorte de egresados 2023. Universidad de Los Andes. ³Facultad de Medicina, Especialidad en Nefrología, Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

zulmap@gmail.com, nephronophthisis3.ve@gmail.com

Resumen

Visualizar los tejidos renales y comprender su composición se ha convertido en un componente esencial de muchos estudios sobre la enfermedad renal hereditaria y los mecanismos de regeneración. Específicamente, los cilios primarios se identificaron y describieron por primera vez en el riñón mediante microscopía electrónica y esta sigue siendo una técnica útil para el examen de alta resolución de estas estructuras (Deane y col., 2013).

La señalización basada en los cilios primarios es importante para el control de la diferenciación epitelial y se ha implicado en la patogénesis de diversas enfermedades quísticas del riñón, donde se incluye la nefronoptosis (Bai y col., 2022). Dada la importancia de este tipo de observaciones y del análisis de la morfología de los cilios primarios en el estudio de las enfermedades renales, las técnicas utilizadas para visualizar estos orgánulos y analizar su composición se han vuelto esenciales en muchos estudios.

El uso de microscopía electrónica reveló que los cilios primarios son abundantes en el riñón (Webber, W.A. y Lee, J., 1975), y los cambios morfológicos que vienen como consecuencia de las alteraciones moleculares que dan lugar a la nefronoptosis, también se han descrito usando esta técnica. Colán y colaboradores en 1977, fueron los primeros en mostrar la proliferación de fibroblastos alrededor de los conductos colectores y otros túbulos, el engrosamiento

prominente de la membrana basal tubular y los fibroblastos y fibrillas de colágeno dentro de las membranas basales engrosadas características de la nefronoptosis por medio de microscopía electrónica de transmisión (MET).

Debido a que esta sigue siendo una técnica valiosa para visualizar los cilios primarios, en el Centro de Microscopía Electrónica “*Dr. Ernesto Palacios Prü*”, adscrito al vicerrectorado académico de la Universidad de Los Andes, hemos realizado el análisis de biopsias renales de pacientes con Nefronoptosis3 (NPH3), por medio de MET, con el objetivo de hacer un reporte de las alteraciones ultraestructurales en pacientes en una fase precoz y tardía de la enfermedad.

Materiales y método

La MET forma una Figura a partir de electrones que pasan a través de secciones de muestras incrustadas en resina epoxídica teñidas con agentes densos en electrones. Para el análisis detallado de la ultraestructura del tejido renal de pacientes portadores con NPH3, se procesaron ocho muestras de biopsias de portadores homocigotos de NPHP3: tres en fase precoz y cinco en fase tardía. El criterio para hacer la clasificación de las muestras se basó en el valor de Clearance de creatinina, siendo mayor de 60 m/min considerado como precoz.

Resultados

Los resultados obtenidos con MET de biopsias de pacientes con Nefronoptosis³, mostraron en el estadio precoz o inicial de la enfermedad alteraciones en las células del tejido epitelial tubular, infiltración peritubular, alteraciones en las membranas basales y muerte celular en las células epiteliales de los túbulos y del parénquima renal.

Al observar los túbulos se apreció la desaparición de las membranas apicales de las células, células que en sus citoplasmas presentan disminución o pérdida de organelas intracitoplásmicas y presencia de vacuolas con restos celulares o cuerpos apoptóticos propios de células en proceso de apoptosis (Fig. 1).

Las membranas basales se encontraron engrosadas, irregulares y plegadas sobre si mismas; así como se observó el borramiento de la estructura trilaminar, característica propia de la membrana al observarse con microscopia electrónica de transmisión

En el estadio tardío o avanzado de la enfermedad, las biopsias estudiadas con MET mostraron mayor grado de deterioro del parénquima renal, caracterizado por la presencia de abundantes células en proceso de apoptosis, fibrosis y haces o fibras de colágeno entre los espacios dejados por las células destruidas, y la presencia de membranas basales muy engrosadas y plegadas sobre si mismas (Figs. 2 y 3). Al observar los túbulos se aprecia un alto grado de deterioro de las células que conforman su epitelio hasta el punto de desaparecer para formar los

quistes. En la luz de los túbulos se encontró una alta concentración de material hialino y detritus celular, así como células epiteliales con claros signos de daño celular y apoptosis que se alternan con células de apariencia ultraestructural viables. No fue posible observar la presencia del cilio primario en los túbulos de estos pacientes y la membrana basal se observó engrosada y no presentó la estructura trilaminar característica y se evidenció esclerosis túbulointersticial en los túbulos renales (Fig. 3)

Se observaron abundantes células en proceso de apoptosis en el parénquima renal, las cuales se caracterizan por presentar cuerpos apoptóticos, retracción celular y nuclear y la presencia de restos o detritus citoplásmicos propios de la apoptosis, así como el desprendimiento de su membrana celular de las células vecinas (Fig. 4)

Al estudiar las mitocondrias se observaron más electrondensas o rodeadas por membrana (mitofagia), lo cual es una característica ultraestructural de alteración en estas organelas.

Conclusiones

El análisis con MET permitió evidenciar los hallazgos ultraestructurales que caracterizan la Nefronoptosis juvenil y poder describir los cambios celulares en dos estadios de la enfermedad: precoz y tardío. Con este estudio se muestra evidencia ultraestructural de las alteraciones irreversibles de los túbulos renales, los procesos de muerte celular que conllevan a la pérdida de la integridad del parénquima, la aparición de los quistes que forman parte de la

histopatología de esta enfermedad, así como la esclerosis de la membrana basal tubular y la fibrosis en los estadios más avanzados.

A través de este análisis se puede concluir que la Nefronoptosis juvenil se inicia con el engrosamiento de la membrana tubular, la pérdida de la integridad del epitelio tubular causado por el desprendimiento de la membrana apical del túbulo, la desaparición del borde en cepillo de las células del túbulo, alteración y muerte en las mitocondrias, ausencia del flagelo, apoptosis generalizada y en el estadio más avanzado presencia de fibrosis ocupando los espacios dejados por el daño y pérdida de la ultraestructura del parénquima renal, así como la aparición generalizada de quistes y esclerosis tubular.

Por otra parte, este estudio permite mostrar que la NPHP3, presenta características ultraestructurales parecidas a las reportadas para otras nefronoptosis.

Palabras clave: microscopia electrónica de transmisión, apoptosis, esclerosis, mitofagia.

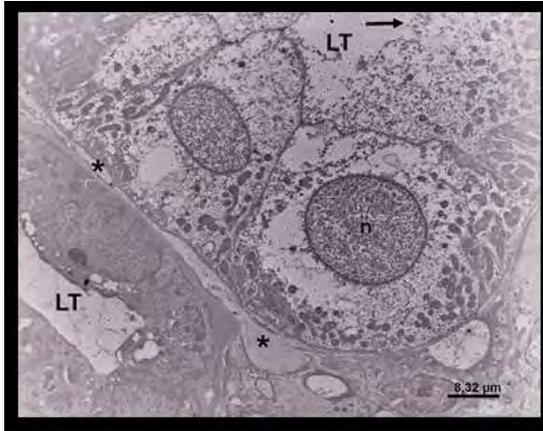


Figura 1. Micrografía de un túbulo renal de un paciente con NPHP3 en un estado precoz. LT: luz tubular, n: núcleo; *membrana basal; flecha: detritus celular.⁵

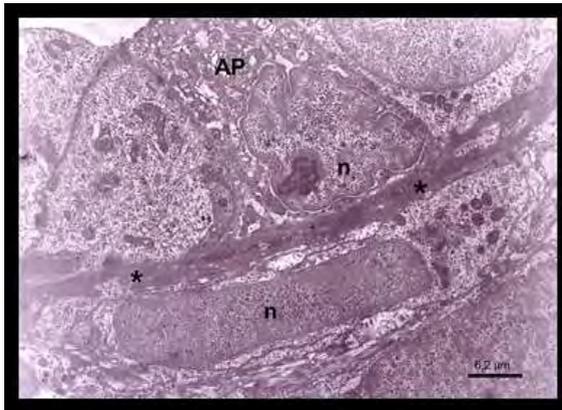


Figura 2. Túbulo de paciente con NPHP3 en estadio tardío. AP: célula en apoptosis; n: núcleo; * membrana basal.⁵



Figura 3. Túbulo renal de paciente con NPHP3 en estadio tardío. LT: luz tubular; n: núcleo; * detritus celular; flecha: membrana basal.⁵

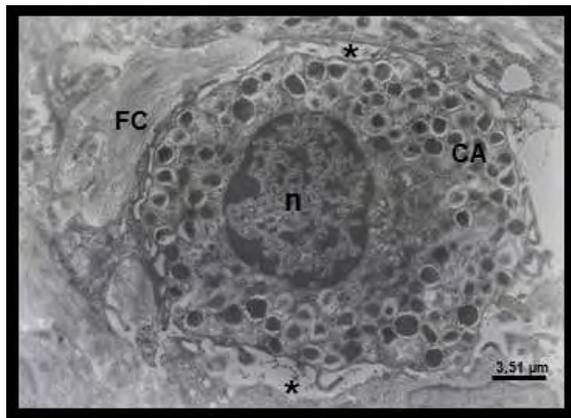


Figura 4. Célula del parénquima renal en proceso de apoptosis. CA: célula apoptótica; FC: fibras de colágeno; n: núcleo; * desprendimiento de la membrana celular.⁵

Referencias bibliográficas

1. Bai, Y., Wei, C., Li, P., Sun, X., Cai, G., Chen, X. y Hong, Q. 2022. Primary cilium in kidney development, function and disease. *Sec. Cellular Endocrinology*, 13.
2. Collan, Y., Sipponen, P., Haapanen, E., Lindahl, J., Jokinen, E.J. y Hjelt, L. 1977. Hereditary Nephronophthisis with a Life Span of Three Decades. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* 376: 195-208.
3. Deane, J., Verghese, E., Martelotto, L., Cain, J., Galtseva, A., Rosenblum, N., Watkins, N. y Ricardo, S. 2013. Visualizing renal primary cilia. *Nephrology*, 18: 161–168.
4. Webber, W.A. y Lee, J. 1975. Fine Structure of Mammalian Renal Cilia. *Anat. Rec.*, 182: 339-344.
5. Fernández C, Gordon J, Peña Z y Ruiz R. Hallazgos Morfológicos de Lesiones Precoces Vs Lesiones Tardías en Biopsias Renales de Portadores Homocigotos de Nefronoptosis3 (NPHP3). Análisis con Microscopía de Luz y Microscopía Electrónica de Transmisión. Trabajo impreso no publicado. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal y Centro de Microscopía Electrónica “Dr. Ernesto Palacios Pru, 2023.



HISTORIA NATURAL DE LA NEFRONOPTISIS3 (NPHP3)

Carmen J. Fernández R.

Universidad de los Andes. Departamento de Medicina. Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Facultad de Medicina. Especialidad Nefrología.

nephronophthisis3.ve@gmail.com

Resumen

Introducción

La Nefronoptisis3 (NPHP3) es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva, cuya mutación está localizada en el Cr3q22. Produce una nefritis intersticial crónica progresiva, que conduce a la enfermedad renal crónica (ERC) en un período de 10 años. Nuestra casuística con diagnóstico en fase precoz (Clearance de creatinina > 60 ml/mn) es de 5 casos. Durante un período de 8-10 años se les realizó dos controles anuales que permitió observar la progresión de la enfermedad.

Características clínicas

Tres casos del sexo femenino y dos del sexo masculino con un promedio de edad de 18,5 años. Es una enfermedad silente, los síntomas aparecen cuando disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo

de 60 ml /min y están dados fundamentalmente por micciones claras, aumento del volumen urinario y palidez cutáneo mucosa. El examen físico sin hallazgos positivos. Cifras tensionales dentro de la normalidad con un promedio de $98,33 \pm 3$ mm-para las cifras sistólicas y $72,5 \pm 2,5$ mm-Hg para las cifras diastólicas.

Estudios funcionales

El examen de orina no reveló alteraciones en el examen químico ni en el sedimento. En 3 casos se evidenció aminoaciduria en fases avanzadas de la ERC y uno además con glucosuria.

Los pacientes no manifestaron poliuria, el Volumen urinario (Vu) en 24 horas en fases I y II de la ERC fue de un promedio de $1940\text{cc} \pm 573$ con un % de V/FG de $1,4 \pm 0,15$. Al disminuir el Ccr a <60 ml min, el Vu se elevó a un promedio de $2000\text{cc} \pm 779$ con un % de V/FG de $3 \pm 0,43$.

La tabla siguiente muestra los promedios de los principales parámetros funcionales realizados en el transcurso de las diferentes fases de la ERC.

Tabla 1. Promedios de parámetros funcionales de función renal y de concentración urinaria evaluados en las diferentes fases de la ERC.¹

ERC	Ccr ml/min	PCr mg/dl	UDa basal	UDa RH	UoSm/Ba moSm/Kg	UoSm/rh moSm/Kg	R U/P oSm	Cl/ Ag L: ml/mn
Fase I	98±13	0,7±0,1	1020±4,5	1024±3,6	666±204	873±96	2,8±0,6	-1,4±0,3
Fase II	73±4,2	1,5±0,2	1014±4,4	1022±2,3	750±168	888±23	2,8±0,4	-0,6±0,7
Fase III	48±9,9	2,4±0,73	1008±5,3	1010±5,1	385±29	417±99	1,2±0,57	0,26±0,05
Fase IV	22±4,5	5,2±0,5	1006±6	1006±0	298±10	363±22	1,2±0,17	1,2±1,3

Ccr. Clearance de creatinina. PCr. Creatinina plasmática. UDA basal. Densidad urinaria basal. UDaRH. Densidad urinaria con restricción hídrica. UoSm basal. Osmolaridad urinaria basal. UoSMRH. Osmolaridad urinaria con restricción hídrica. RU/P. Relación U/P osmolar. Cl/AgL. Clearance de agua libre.

En esta tabla se observa que en las fases I y II de la ERC el riñón tiene una capacidad conservada para concentrar la orina y para reabsorber agua libre de electrolitos. Esta capacidad se pierde a partir de la fase III de la ERC.

Estudio morfológico²

En fase precoz el 90% de los glomérulos eran morfológicamente normales, las lesiones túbulo intersticiales leves o moderadas fundamentalmente en la médula superficial. La membrana basal tubular (MBT) en fase precoz midió un promedio de $1,74 \pm 0,9 \mu\text{m}$. En fase tardía hay esclerosis glomerular importante y fibrosis periglomerular. Lesiones túbulo intersticiales severa con túbulos hipo tróficos y atróficos. MBT muy engrosada en algunos segmentos laminada y con desdoblamiento. En fase tardía un mide promedio $3,13 \pm 1,6 \mu\text{m}$.

La microscopía electrónica evidenció alteraciones celulares aún en casos precoces dadas por alteración del epitelio tubular, daño del lado apical de la membrana celular y procesos de apoptosis leve. En etapa avanzada degeneración epitelial, grado severo de apoptosis con retracción de la membrana celular y pérdida de las organelas. Hallazgos de apoptosis severa se evidenció también en las células del intersticio renal. A nivel de las mitocondrias se observó daño estructural severo.

Inmunohistoquímica

Se estudió la composición de la MBT y de la matriz extra celular en biopsias renales con Inmunohistoquímica (IHQ) en ocho biopsias renales, este estudio permitió observar la expresión renal de los componentes de la matriz extracelular. El colágeno tipo IV evidenció una expresión extracelular de intensidad fuerte, heterogéneo en la MB de los túbulos atróficos, en los quistes y en el intersticio en las áreas de atrofia. La fibronectina tuvo su mayor expresión extracelular en la zona de fibrosis intersticial y atrofia tubular. No hubo expresión de la laminina.

Patogénesis

Los hallazgos morfológicos con Microscopía de Luz, Microscopía Electrónica y e IHQ de las biopsias renales de los pacientes portadores de NPHP3 nos permitieron plantear algunos mecanismos que pueden estar involucrados en la patogénesis de esta enfermedad.

La laminina constituye un componente principal de la MBT normal junto al colágeno IV, la enlactina y los proteoglicanos⁴ siendo el riñón un sitio importante de acumulación de laminina en la MBT y glomerular en todas las etapas del desarrollo. Estudios recientes han proporcionado información sobre esta proteína que induce polarización ápico basal en las células epiteliales difundiendo por la membrana plasmática. Existe evidencia experimental que respalda el papel de la laminina como elemento de polarización extrínseco⁵. La falta de esta proteína en la composición de la MBT puede originar alteraciones en la polarización celular.

El campo de ingeniería de tejidos, ha llevado al esclarecimiento de las características físicas y químicas de las membranas basales fisiológicas como formas especializadas de matriz extracelular (MEC). Se han desarrollado modelos *in vitro* e *in vivo* de la MEC. Las características estructurales de la imitación de la MB *in vivo* se muestran en la fig. 1 A.⁶ Tomando como origen las alteraciones morfológicas estructurales demostradas por ultra estructura y alteraciones en la composición demostradas por IHQ, en las biopsias de pacientes con NPHP3; se realiza la esquematización de las alteraciones de la MBT y de la MEC en la NPHP3 basándonos en imagen construida con ingeniería celular avanzada (Fig. 1).

Diagnóstico Diferencial con otras variedades de Nefronoptosis

El promedio de muerte renal en la NPHP 2 (Infantil) es de 3 años. En la NPHP1 (Juvenil) es de 13 años y en la NPHP3 o (adolescente) 18,5 años.

El Cromosoma afectado en la NPH1 (Juvenil) es el 9q22; en la Juvenil es el 2q13 y en la NPHP3 (adolescente) es el 3q22.

Las manifestaciones clínicas clásicamente descritas de poliuria, polidipsia y enuresis se presentaron en menos del 20% de los casos a diferencia de la NPHP en general en donde se describen estas manifestaciones en un 80-100% de los casos.

La capacidad de concentración urinaria está conservada durante las fases I y II de la ERC a diferencia de la NPHP en general donde se describe incapacidad para concentrar la orina incluso con función renal conservada.

No se presentan trastornos hidroelectrolíticos a diferencia de la NPHP en general en donde se describen trastornos de deshidratación y de desequilibrio electrolíticos importantes.

El Aparato Yuxtaglomerular (AYG) morfológicamente es normal a diferencia de lo descrito en la literatura por algunos autores que describen Hiperplasia del AYG.

El estudio de inmuno histoquímica demostró ausencia de laminina en la constitución de la matriz extracelular (MEC) y la membrana basal tubular (MBT); en reportes de la literatura la laminina está presente en la constitución de la MEC y MBT en otras variedades de NPHP.

En relación a otras variedades de NPHP3, como la infantil los quistes se localizan en la región cortical del riñón,⁷ en la NPHP3 variedad adolescente los quistes se localizan en la región cortico medular.²

Pronóstico y tratamiento

Los pacientes recibieron tratamiento sintomático, ninguno presentó cuadros de deshidratación o de desequilibrio electrolítico. Cuatro ingresaron en programas de sustitución renal en fase IV de la ERC.

Palabras clave: Nefritis Intersticial Crónica. Matriz extracelular. Membrana basal tubular.

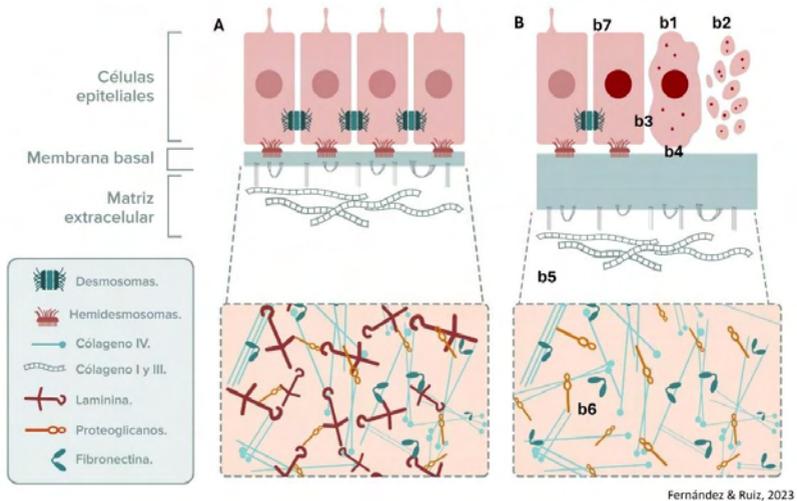


Figura 1. Esquemización de las modificaciones de la membrana basal tubular y matriz extra celular por inmunohistoquímica y Microscopía Electrónica en biopsias de riñón de portadores de Nefronoptosis3. Basadas en el modelo de reporte de ingeniería tisular avanzada.^{2, 3, 4 y 6}

A. Imitación de la estructura de la Membrana basal tubular normal para la Ingeniería Tisular Avanzada.

B. Alteraciones estructurales de la MBT en biopsia de riñón de portadores de Nefronoptosis3.

b1: Apoptosis de las células epiteliales tubulares

b2: Fragmentos apoptóticos

b3: Ausencia de desmosomas

b4: Desaparición de los hemodesmosomas

b5: Engrosamiento de la MBT

b6: Ausencia de laminina en la matriz extracelular

b7- Modificaciones del cilio primario

Referencias r

1. Fernández C, Méndez J, Angulo L. Seguimiento de la Función Renal en las Diferentes Fases de la Enfermedad Renal Crónica en Portadores Homocigotos del Gen de la Nefronoptosis del Adolescente (NPHP3). Reporte de cuatro casos y Revisión de la Literatura. Trabajo impreso no publicado. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Instituto de Estadística Aplicada y Computación. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales, 2015.
2. Fernández C, Gordon J, Peña Z y Ruiz R. Hallazgos Morfológicos de Lesiones Precoces Vs Lesiones Tardías en Biopsias Renales de Portadores Homocigotos de Nefronoptosis3 (NPHP3). Análisis con Microscopía de Luz y Microscopía Electrónica de Transmisión. Trabajo impreso no publicado. Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal y Centro de Microscopía Electrónica “Dr. Ernesto Palacios Pru, 2023.
3. Ramírez A y Fernandez C , Expresión de Matriz extracelular y receptor del factor de crecimiento epidérmico en Nefronoptosis del adolescente NPHP3. Trabajo de Ascenso (impreso no publicado). Mérida: Universidad de los Andes, Departamento de Medicina, Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal. Departamento de Ciencias Morfológicas. Cátedra de Histología. 2005

4. Miner J. Renal Basement Membrane Components. 1999; 56(6): 2016.
5. Matlin K, Marga S, Maninem A. Laminins in Epithelial Cells Polarization: Old Question. Cold Springs Harb Perspect Biol 2017; 9(10): a027920.
6. Jain P. Mimicking the Natural Basement Membrane for Advanced Tissue Engineering. Bio Macro Mol 2022; 23(8): 3081.
7. Liang Z, Hong S. High Mutation rate of Nephronophthisis3 in 18 chinese infantile Nephronophthisis patients. Nephrology 2016; 21(3): 209

Conclusiones generales

Realizar un Proyecto de estudio de la NPHP3 durante un período de más de 20 años nos permitió:

- 1- Describir la Historia Natural de la Enfermedad.
- 2- Realizar un diagnóstico diferencial con otras variedades de Nefronoptisis.
- 3- Conocer la Fisiopatología básica de la NPHP3.
- 4- Aportó hallazgos que siembran una base para ser considerados en la Patogénesis de la enfermedad.
- 5- Permite plantear un fenotipo diferente en el comportamiento del Aparato Yuxta Glomerular. (campo de investigación)
- 6- El análisis ultrestructural aportó características no descritas previamente tanto a nivel de la membrana basal tubular, matriz extracelular y el espacio intracelular que originaron preguntas a responder en un futuro con nuevos planteamientos de investigación; además de tratar de definir la disfunción ciliar en esta enfermedad.
- 7- Existe un amplio campo genético aún por descubrir, dadas las características de variabilidad fenotípica en todas las áreas y una amplia área geográfica en donde continua practicándose el emparenta miento familiar y definir las características del gen en la población.
- 8- Planteamiento de una interrogante: “FUTURO DE SALUD RENAL EN LA POBLACION DE CANAGUA Y RESTO DE POBLACIONES AFECTADAS”.

El estudio de esta entidad debe continuar con la finalidad de dar respuesta a las interrogantes planteadas; el fortalecimiento de la investigación en nuestra institución, el financiamiento de nuevos proyectos y la incorporación de nuevas generaciones incidirá sobre el aporte de nuevos conocimientos al futuro de esta enfermedad.

Finalmente cito textualmente: al Prof. Ernesto Palacios Pru quién en un capítulo del libro DEAMBULAR POR LA CIENCIA¹ escribe: *“La conclusión dirá si una hipótesis nueva surge, si se alcanzó una generalización o hasta una Ley nueva también. Podrá demostrar la inexactitud o veracidad de conocimientos anteriores y si es afortunado y tenaz, a lo mejor se concluye con un conocimiento paradigmático que abra nuevas vías de investigación”*. Fin de la cita.

Dra. Carmen J Fernández R.

Referencia bibliográfica

1. Ernesto Palacios Pru. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA. En “DEAMBULAR POR LA CIENCIA. Ensayos en homenaje a José Vicente Scorza. Péfaur y Fuenmayor (Editores). Ediciones de la Facultad de Ciencias. Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela.1993pp.19-33

Aspectos éticos

Este estudio fue conducido de acuerdo a los Principios de la Declaración de Helsinki 1964. Con aprobación y apoyo del Comité de Bio Ética para la asistencia de investigaciones médicas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes IAHULA Mérida Venezuela. Con consentimiento informado del paciente y sus grupos familiares.

WEWINAR – SEMINARIO.
ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS.
“NEFRONOPTISIS3 (NPHP3). UNA VARIEDAD DE LOS
ANDES VENEZOLANOS”



III Evento Científico y I Seminario Webinar

Enfermedades Renales Hereditarias: Nefronoptosis3 (NPHP3) una variedad en Los Andes Venezolanos

Estas Memorias contienen los resúmenes del III Evento Científico y I Seminario Webinar sobre ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS: NEFRONOPTISIS3 UNA VARIEDAD EN LOS ANDES VENEZOLANOS. Es un estudio progresivo sobre la enfermedad que comenzó a finales de los años 90, y aunque en varias ocasiones se presentaron obstáculos pudimos superarlos para llegar a uno de nuestros objetivos planteados: lograr describir la Historia Natural de la Enfermedad.

Es un proyecto colaborativo interdisciplinario, dirigido no solo al Profesional Médico y del área de la salud, sino a todos aquellos interesados en el acoplamiento de diferentes especialidades, para obtener un Trabajo de Investigación profundo, largo, versátil y poco utilizado dentro del campo de la medicina.

En esta obra se da a conocer información médica, histórica, demográfica, epidemiológica, cultural y familiar de unas poblaciones localizadas en los hermosos parajes de los Pueblos del Sur Merideño, incluyendo las zonas rurales de Canagua, Chacantá, El Molino, Mucuchachí, Pueblo Nuevo del Sur y Aricagua.

Estas características le confieren a la presente obra un valor incalculable, desde el punto de vista Académico, lo que constituye un inmenso orgullo para todos los investigadores que participamos en esta hazaña; pero también una gran responsabilidad de cumplir con estos grupos familiares a futuro.

Consideramos cumplimos un ciclo, y sin duda lo logramos, en el estudio de esta enfermedad clasificada como "rara" dentro de la Literatura Médica Universal. Sin embargo para los que laboramos en la Unidad de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal de la Universidad de los Andes constituye una Patología que observamos con cierta frecuencia dada las características tan peculiares como es la demografía, el emparentamiento familiar y las condiciones socioculturales, que han originado desde hace varias generaciones la presentación de casos que tienen un árbol genealógico común.

Hemos descrito la Epidemiología, la Clínica, la Fisiopatología, la Morfología, la Genética y hemos planteado una Patogénesis. Sin embargo, hay muchas interrogantes por responder, muchas de ellas relacionadas con la genética y la salud renal para las generaciones futuras de estas poblaciones.