



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN PACIENTES CON MUTACIONES EN HETEROCIGOSIS EN LOS GENES COL4A3 Y COL4A4

M. Furlano¹, Gemma Bullich¹, Nadia Ayasreh¹, Víctor Martínez², Xoana Barros³, Irene Agraz⁴, Laia Sans⁵, Fulladosa Xavier⁶, Miquel Blasco⁷, Jose Ballarín¹, Elisabet Ars¹, Roser Torra¹

¹Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, ²Hospital Virgen de la Arrixaca, ³Hospital Universitario Josep Trueta, ⁴Hospital Universitario de Vall d'Hebrón, ⁵Hospital del Mar, ⁶Hospital de Bellvitge, ⁷Hospital Clinic

Introducción: Las mutaciones en heterocigosis en los genes COL4A3-COL4A4 afectan la membrana basal glomerular (MBG) y la utilización de técnicas de secuenciación masiva (NGS) ha facilitado su identificación. **Objetivos:** - Definir las características clínicas y genéticas de familias con mutaciones en los genes COL4A3 y COL4A4. - Estudiar la variabilidad intrafamiliar. **Material y métodos:** - Estudio retrospectivo de 34 familias con mutaciones en heterocigosis en COL4A3 y COL4A4. - El análisis genético fue realizado por NGS y MLPA. **Resultados:** La cohorte incluyó 123 pacientes, 61 hombres y 62 mujeres. Todos los pacientes presentaron hematuria y 75/123 proteinuria en el momento del estudio genético. Mediana de edad al diagnóstico de 32 años. Alcanzaron enfermedad renal terminal (ERT) 32 individuos con una mediana de 52,5 años (rango 20-81), 3 de los cuales antes de los 40 años. Hipoacusia detectada en 19/58 pacientes. Anomalías oculares en 5/38 casos. La biopsia renal se realizó en 28 pacientes: 12/28 glomerulosclerosis focal y segmentaria, 5/28 ópticamente normal, 5/28 glomerulonefritis mesangial con depósitos inespecíficos de IgM-C3 y 6/28 glomerulonefritis mesangial con inmunofluorescencia negativa. En 7/28 se realizó microscopía electrónica detectando adelgazamiento difuso de la MBG en todos los casos. De las 34 familias, 14 presentan mutaciones en COL4A3, 17 en COL4A4 y 3 herencia digénica incluyendo variantes en COL4A3 o COL4A4. Se observó gran variabilidad intrafamiliar en la mayoría de los casos. **Conclusiones:** Se presenta una gran cohorte española con Nefropatía del colágeno tipo IV (α3-α4)/Alport autosómico dominante. La ERT antes de los 40 años es muy infrecuente y la hipoacusia es más frecuente que la reportada en la literatura con alta variabilidad intrafamiliar. La concienciación sobre la enfermedad así como la disponibilidad de NGS aumentará el número de pacientes diagnosticados y por lo tanto el conocimiento de la enfermedad.