

# RenalTube: investigación en red y herramienta online para facilitar el diagnóstico clínico y genético de las tubulopatías primarias

## INTRODUCCIÓN

El riñón es un órgano imprescindible para la vida. Su función principal es regular el medio interno del organismo y mantener el balance corporal de agua, sales y minerales. Para conseguirlo, el riñón es capaz de modificar la pérdida de estas sustancias por orina en respuesta a los cambios en las entradas a través de la dieta, y el gasto por el consu-

mo metabólico de cada individuo. En el adulto, el riñón filtra aproximadamente 170 litros diarios (lo que representa 15 veces el volumen de todo el medio interno y 30 veces el de la sangre, y su equivalente corporal en el niño), y posteriormente recupera ("reabsorbe") la mayor parte de agua y sales filtradas en un área de conductos altamente especializados que se conocen como túbulos renales.



En un individuo adulto los túbulos miden 80 kilómetros, y transportan diariamente 2 kilos de sal, medio kilo de bicarbonato y 150 gramos de glucosa, mediante unos mecanismos muy sofisticados que están regulados genéticamente.

Las tubulopatías primarias son un conjunto de enfermedades raras de origen hereditario que se caracterizan por la función alterada de los túbulos renales, con pérdida de agua y sales por orina, manteniendo inicialmente intacta la función de filtración. No obstante, a largo plazo, no es infrecuente que aparezca cierto grado de fallo renal en algunos pacientes, que puede incluso ser severo, y requerir diálisis y/o trasplante renal.

Como grupo las tubulopatías se manifiestan por un conjunto de síntomas que suelen aparecer

en la primera infancia. La mayoría de los pacientes padecen anorexia, dificultades en la alimentación, retraso en el crecimiento y desarrollo, bajo peso, vómitos, episodios de deshidratación, raquitismo, estreñimiento, infección urinaria, cálculos renales, nefrocalcinosis, sed intensa ("polidipsia"), y aumento de la cantidad de orina ("poliuria") y con frecuencia los pacientes precisan hospitalización, con pérdida de calidad de vida. No obstante el diagnóstico de algunas tubulopatías puede retrasarse hasta la vida adulta y detectarse por insuficiencia renal. En algunas tubulopatías existen alteraciones en el embarazo como aumento de líquido amniótico o prematuridad. Las tubulopatías primarias se consideran enfermedades huérfanas o raras, crónicas, potencialmente de riesgo vital y sin un tratamiento curativo hasta la fecha. Debido a que son tan poco frecuentes y variables en

su presentación, las tubulopatías continúan siendo poco conocidas para los médicos e investigadores y de ahí que los pacientes afectados representan un reto para ellos. En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento genético de las tubulopatías primarias, lo que ha permitido acceder con mayor facilidad a su diagnóstico, y a diferenciar algunas enfermedades con similitudes clínicas.

**El riñón filtra aproximadamente 170 litros diarios, lo que representa 15 veces el volumen de todo el medio interno y 30 veces el de la sangre, y su equivalente corporal en el niño.**

## RENALTUBE

RenalTube representa una línea de investigación en enfermedades renales hereditarias. Es un proyecto integral en el que un grupo de profesionales **expertos en genética, nefrólogos pediátricos clínicos y biólogos moleculares de 3 hospitales universitarios españoles**: Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) en Oviedo, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) en Tenerife, y Hospital Universitario de Cruces, en Baracaldo, Vizcaya, trabajan de modo coordinado en red. RenalTube ha creado una plataforma electrónica representada por un portal específico y seguro en internet ([www.renaltube.com](http://www.renaltube.com)) con el objetivo de favorecer el diagnóstico clínico y genético de las tubulopatías primarias hereditarias.



Los objetivos de RenalTube se pueden resumir en tres fundamentales:

- 1) **Conocer la variabilidad de las tubulopatías en las que el diagnóstico es de certeza**, es decir con estudio genético positivo.
- 2) **Facilitar el diagnóstico genético** de los pacientes con síntomas y signos sugestivos de una enfermedad tubular renal concreta.
- 3) **Difundir los resultados** en las revistas científicas permitiendo el avance médico en el área de las tubulopatías.

En la actualidad el proyecto RenalTube abarca el estudio de 11 tubulopatías primarias diferentes y 23 variantes clínicas de las mismas: acidosis tubular renal distal (ATRD), Síndrome de Gitelman (SG), Enfermedad de Dent (ED), Síndrome de Lowe (SL), Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHNC), Síndrome de Bartter (SB), Diabetes insípida Nefrogénica (DIN), alteraciones del receptor sensor del Calcio (CasR), Hipomagnesemia renal aislada autosómico dominante (HRAAD), Hipouricemia renal (HR), y Raquitismos hipofosfatémicos (RHF) (Tabla 1).

RenalTube ofrece una herramienta diagnóstica a los profesionales médicos que estén interesados en las tubulopatías primarias.

Tabla 1 Tubulopatías primarias incluidas en RenalTube:

Enfermedad	Clasificación clínica	Número OMIM <sup>1</sup>	Gen causal	Análisis genético por RenalTube
<b>Acidosis tubular renal distal</b>	• AR con sordera	267300	<i>ATP6V1B1</i>	Si
	• AR con audición preservada o sordera de presentación tardía	602722	<i>ATP6V0A4</i>	Si
	• AR asociada con anemia hemolítica	611590	<i>SLC4A1</i>	Si
	• AD	179800	<i>SLC4A1</i>	Si
	• AR con osteopetrosis	259730	<i>CA2</i>	No
<b>Síndrome de Gitelman</b>		263800	<i>SLC12A3</i>	Si
<b>Enfermedad de Dent</b>	• Dent Tipo 1	300009	<i>CLCN5</i>	Si Si
	• Dent Tipo 2	300555	<i>OCRL</i>	
<b>Síndrome de Lowe</b>		309000	<i>OCRL</i>	Si
<b>Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis</b>	• AR sin afectación ocular	248250	<i>CLDN16</i>	Si
	• AR con afectación ocular	248190	<i>CLDN19</i>	Si
<b>Síndrome de Bartter</b>	• Antenatal Tipo 1	601678	<i>SLC12A1</i>	No
	• Antenatal Tipo 2	241200	<i>KCNJ1</i>	Si
	• Clásico o Tipo 3	602023	<i>CLCN-KB</i>	Si
	• Con sordera o Tipo 4a	602522	<i>BSND</i>	Si
	• Con sordera o Tipo 4b	613090	<i>CLCN-KA+B</i>	Si
	• AD o tipo 5	601199	<i>CASR</i>	Si
	• Síndrome SeSAME *	612780	<i>KCNJ10</i>	No
<b>Diabetes insípida nefrogénica</b>	• XR Tipo 1	304800	<i>AVPR2</i>	Si
	• AD, AR Tipo 2	125800	<i>AQP2</i>	Si
<b>Alteraciones del receptor sensor del calcio</b>	• Hiperparatiroidismo neonatal	239200	<i>CaSR</i>	Si
	• Hipocalcemia AD	146200	<i>CaSR</i>	Si
	• Hipercalcemia hipocalciúrica Tipo 1	145980	<i>CaSR</i>	Si
	• Hipercalcemia hipercalciúrica		<i>CaSR</i>	Si
<b>Hipomagnesemia renal aislada</b>		15420	<i>FXYD2</i>	Si
<b>Hipouricemia renal</b>	• Tipo 1	220150	<i>SLC22A12</i>	Si
	• Tipo 2	612076	<i>SLC2A9</i>	Si
<b>Raquitismos hipofosfatémicos (RHP)</b>	• RHP ligado al X	307800	<i>PHEX</i>	Si
	• RHP AD	193100	<i>FGF23</i>	Si
	• RHP AR tipo 1	241520	<i>DMP1</i>	Si
	• RHP AR tipo 2	613312	<i>ENPP1</i>	No
	• RHO con hipercalciuria	241530	<i>SLC34A3</i>	Si

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. AR: transmisión autosómico recesiva. AD: transmisión autosómico dominante. X: cromosoma X.

\*Síndrome SeSAME: convulsiones, sordera, ataxia, déficit intelectual y alteraciones tubulares

<sup>1</sup> Las alteraciones oculares incluyen coloboma macular, miopía, nistagmus y degeneración tapeto-retiniana.

### ¿Qué ofrece RenalTube?

RenalTube ofrece el diagnóstico genético de modo gratuito en las 11 tubulopatías primarias indicadas anteriormente. Para ello es indispensable que el médico registrado incluya la información clínica del paciente de forma anónima, tras obtener el consentimiento informado del paciente. Esta opción es especialmente atractiva para aquellos profesionales que no tienen acceso al diagnóstico genético de estas enfermedades.

RenalTube favorece también ampliar el conocimiento de cada una de estas enfermedades, ofreciendo la posibilidad de incluir los datos clínicos al diagnóstico y de seguimiento anual en los pacientes tratados de alguna de esas 11 tubulopatías, con diagnóstico genético confirmativo ya conocido anteriormente. De este modo, el proyecto RenalTube permitirá disponer de un registro de pacientes, agrupando series amplias de cada tubulopatía, y en definitiva conocer tanto la historia natural de la enfermedad como su pronóstico a largo plazo, y el efecto de los distintos tratamientos sobre la enfermedad en cuestión.

La información de los pacientes en RenalTube se almacena de modo seguro, no identificable, y de acuerdo estricto con la ley de protección de datos.

### ¿A quién va dirigido RenalTube?

RenalTube ofrece una herramienta diagnóstica a los profesionales médicos que estén interesados en las tubulopatías primarias. Para ello el médico debe registrarse indicando sus datos de filiación y lugar de trabajo. Desde RenalTube se le permite el acceso a los contenidos generales del portal, y específicos para el procedimiento diagnóstico de cada enfermedad, si bien no tiene más información clínica que a sus propios pacientes.

Los pacientes no pueden acceder al diagnóstico genético pero sí que pueden acceder al contenido general de la página web y estimular que su médico se registre como miembro de la misma, y solicite su diagnóstico genético si estuviera interesado.

### ¿Cómo funciona RenalTube?

RenalTube.com ofrece tres modalidades de participación:

#### Opción 1:

**Inclusión de datos clínicos** del paciente y solicitud de análisis genético. Serán necesarios consentimientos informados por parte del paciente o su representante legal. En esta opción el diagnóstico genético es gratuito.

#### Opción 2:

**Solicitud de análisis genético.** Esta opción de colaboración conlleva un coste. Será necesario un consentimiento informado del paciente o su representante legal.

#### Opción 3:

**Inclusión de datos clínicos del paciente.** Será imprescindible que se disponga de un diagnóstico genético ya realizado. Será necesario un consentimiento informado del paciente o su representante legal.

### ¿Quién financia RenalTube?

RenalTube ha recibido fondos gubernamentales para la investigación mediante la concesión de dos proyectos financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), en las convocatorias de los años 2009 y 2011 (PI09/90758, PI09/90888, PI09/91009 y PI11/00342, PI11/01412 y PI11/01672), en representación del Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Ciencia e Innovación de España.

Por otro lado, el proyecto RenalTube fue galardonado con el Premio Merck Serono de Investigación 2011 en el área de investigación en bases moleculares de las enfermedades raras y sus implicaciones clínicas, que también cofinanció parcialmente la investigación realizada.

RenalTube acepta el patrocinio y el mecenazgo tal y como se detalla en su página web ([www.renaltube.com](http://www.renaltube.com)).

### Resultados

En los dos primeros años de funcionamiento se han registrado un total de 320 médicos, en su mayoría españoles (46,2%) y latino-americanos (35%), si bien el proyecto se ha universalizado y participan médicos de todos los continentes.

El número total de pacientes registrados en esa fecha era de 202, distribuidos en las distintas tubulopatías, siendo los diagnósticos genéticos más frecuentes la acidosis tubular renal distal y el Síndrome de Bartter clásico.

El número de colegas y pacientes registrados se mantiene en crecimiento de modo constante.

### Perspectivas futuras

El futuro del equipo RenalTube continuará unido con el compromiso en la investigación y promoción del conocimiento genético y clínico de las tubulopatías primarias.

Con el previsible aumento de pacientes es posible que se amplíen las enfermedades analizadas, y posiblemente se impulsen proyectos de investigación relacionados con cada entidad.

El compromiso abarca también la difusión de la actividad y resultados en foros científicos y revistas médicas, así como la formación continuada de otros especialistas médicos en las tubulopatías primarias.

**En resumen podemos afirmar que RenalTube es un proyecto que intenta aunar esfuerzos para obtener un conocimiento significativo científico en el campo de las tubulopatías de base genética, y de este modo facilitar el avance en el tratamiento y pronóstico de los pacientes afectados por estas enfermedades renales raras.**

**El futuro del equipo RenalTube continuará unido con el compromiso en la investigación y promoción del conocimiento genético y clínico de las tubulopatías primarias**