



Espectro clínico y molecular del síndrome de Imerslund-Gräsbeck

Clinical and molecular spectrum of Imerslund-Gräsbeck syndrome

Verónica Bindi,^{*,†} Carolina Crespo,^{‡,¶} Hernán Eiroa,^{*,¶} Luis Pablo Gravina,^{‡,¶} Estefanía Rossetti^{§,¶}

* Departamento de Errores Congénitos del Metabolismo; ‡ Departamento de Genética, Laboratorio de Biología Molecular;
§ Departamento de Hematología. ¶ Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Imerslund-Gräsbeck (IGS) es un trastorno autosómico recesivo causado por variantes patogénicas en los genes *CUBN* o *AMN*, que provocan malabsorción de vitamina B12 (cobalamina). Estos pacientes tienen anemia, síntomas gastrointestinales y retraso del crecimiento. **Descripción de los casos:** presentamos cuatro pacientes argentinos, cuyo cuadro clínico se caracterizó por fatiga, palidez, retraso en el neurodesarrollo, diarrea y vómito. Tres tenían anemia megaloblástica y uno anemia macrocítica. Todos con deficiencia de vitamina B12 (niveles séricos < 125 pg/mL), además de proteinuria persistente. La mediana de edad para el inicio de manifestaciones fue a los 21 meses, y de nueve años cuando se estableció el diagnóstico. Por estudio genético, se identificó una nueva variante en *CUBN* (c.2450G>A; p.Cys817Tyr) en tres pacientes, mientras que el cuarto paciente tenía una delección intrónica homocigota en *AMN* (c.1006+34_1007-31del). El tratamiento fue con cobalamina parenteral u oral, con lo que hubo mejoría progresiva. **Conclusiones:** en pacientes con anemia y deficiencia de vitamina B12, se debe considerar al IGS como parte del diagnóstico diferencial. La identificación concomitante de proteinuria puede ayudar a su identificación.

Palabras clave: deficiencia de cobalamina, vitamina B12, síndrome de Imerslund-Gräsbeck, anemia megaloblástica, niños.

ABSTRACT

Introduction: Imerslund-Gräsbeck syndrome (IGS) is an autosomal recessive disorder caused by pathogenic variants in the *CUBN* or *AMN* genes, leading to malabsorption of vitamin B12 (cobalamin). Patients with IGS have anemia, gastrointestinal symptoms, and growth retardation. **Description of cases:** we present four Argentinian patients with IGS, whose clinical presentation was characterized by fatigue, pallor, neurodevelopmental delay, diarrhea, and vomiting. Three had megaloblastic anemia and one had macrocytic anemia. All had vitamin B12 deficiency (serum levels < 125 pg/mL), as well as persistent proteinuria. The median age of onset was 21 months, and the median age at diagnosis was nine years. A novel homozygous variant in *CUBN* (c.2450G>A; p.Cys817Tyr) was identified in three patients, while the fourth patient carried a homozygous intronic deletion in *AMN* (c.1006+34_1007-31del). The treatment was with parenteral or oral cobalamin, with progressive improvement. **Conclusions:** in patients with anemia and vitamin B12 deficiency, IGS should be considered as part of the differential diagnosis. The concomitant identification of proteinuria may aid in its detection.

Keywords: cobalamin deficiency, vitamin B12, Imerslund-Gräsbeck syndrome, megaloblastic anemia, children.

Abreviaturas:

Cbl = cobalamina
Cbl-FI = complejo factor intrínseco-cobalamina
Cbl-HC = complejo cobalamina-haptocorrina
Cbl-TC = complejo transcobalamina-cobalamina

CUBAM = receptores ileales compuestos por las proteínas cubilina y amnionless
FI = factor intrínseco
HC = haptocorrina
IGS = Síndrome de Imerslund-Gräsbeck, por sus siglas en inglés

Correspondencia: Verónica Bindi. E-mail: verogbindi@gmail.com

Citar como: Bindi V, Crespo C, Eiroa H, Gravina LP, Rossetti E. Espectro clínico y molecular del síndrome de Imerslund-Gräsbeck. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(4): 156-161. <https://dx.doi.org/10.35366/121827>

INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 (cobalamina [Cbl]) es indispensable para diferentes procesos fisiológicos críticos, como el crecimiento, reproducción, síntesis de ADN, la metilación y el metabolismo mitocondrial.¹ La Cbl es sintetizada únicamente por bacterias y arqueas, pero no por plantas ni animales.

La absorción y distribución de la Cbl tienen múltiples etapas que involucran proteínas transportadoras intraluminales, receptores de superficie celular y transportadores intravasculares. Tras su ingestión en la dieta, la Cbl en el estómago se une a la haptocorrina, donde es liberada de las proteínas; posteriormente, en el duodeno este complejo es degradado por enzimas pancreáticas, lo que permite que la vitamina B12 se una al factor intrínseco (FI), producido por las células parietales gástricas. A su vez, el complejo vitamina B12-FI se absorbe en el íleon terminal a través del receptor CUBAM (cubilina y amnionless) presente en los enterocitos, donde la vitamina B12 se disocia del FI,

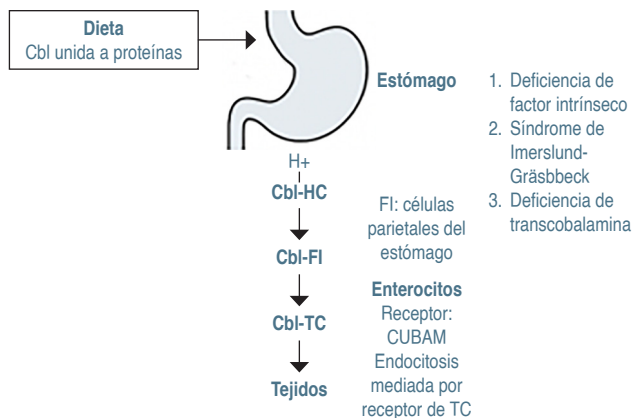


Figura 1: Resumen esquemático de la absorción, el transporte y la captación celular de la cobalamina.

Cbl = cobalamina. Cbl-FI = complejo factor intrínseco-cobalamina. Cbl-HC = complejo cobalamina-haptocorrina. Cbl-TC = complejo transcobalamina-cobalamina. CUBAM = receptores ileales compuestos por las proteínas cubilina y amnionless. HC = haptocorrina. TC = transcobalamina. La absorción de cobalamina a partir de la dieta comienza con su unión a la haptocorrina salival. En el intestino, la haptocorrina es degradada por proteasas, lo que permite que la cobalamina se una al factor intrínseco, producido por las células parietales gástricas. El complejo factor intrínseco-cobalamina es absorbido en el íleon distal a través del receptor CUBAM. Luego, la cobalamina entra en la circulación portal unida a la transcobalamina, que constituye la forma fisiológicamente activa unida a proteínas. Las mutaciones en las proteínas pueden interferir con estos procesos. Los bloqueos clínicamente relevantes incluyen: 1. deficiencia de factor intrínseco, 2. síndrome de Imerslund-Gräsbeck, y 3. deficiencia de TC.

uniéndose a la transcobalamina II para su transporte a las células blanco (Figura 1).²

En niños, la deficiencia de vitamina B12 puede ser secundaria a la lactancia exclusiva en madres deficientes de esta vitamina, por ingesta insuficiente en la dieta, o bien por trastornos genéticos. Estos últimos incluyen la deficiencia de transcobalamina o del FI, defectos del complejo CUBAM, y errores congénitos del metabolismo intracelular de la Cbl que interfieren en su conversión a cofactores activos.^{1,2}

El síndrome de Imerslund-Gräsbeck (IGS, OMIM 261100/618882) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por malabsorción selectiva de Cbl y proteinuria. Su prevalencia se estima en 6 por 1'000,000 de personas. El IGS resulta de mutaciones homocigotas o heterocigotas en *CUBN* (10p12.1) o *AMN* (14q32), que codifican cubilina y amnionless del complejo CUBAM, el cual es esencial para la absorción intestinal del complejo Cbl-FI y para la reabsorción proteica renal.³

El cuadro clínico de estos pacientes incluye retraso del crecimiento, diarrea, pancitopenia, anemia megaloblástica y déficit neurológico. La anemia megaloblástica surge de la división celular hematopoyética alterada, secundaria a la replicación anómala del ADN. Esto último también se presenta en otras células de rápida división, como las mucosas y espermatozoides.¹⁻⁵ En general, la sintomatología del IGS típicamente se presenta entre los cuatro meses y los cinco años de edad, lo cual contrasta con la deficiencia de transcobalamina II, que se manifiesta desde los primeros meses de vida.⁶

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y la evidencia bioquímica de malabsorción de vitamina B12, que no mejora al suplementar el FI. En los exámenes de laboratorio se detectan niveles séricos bajos de Cbl, pero con homocisteína y ácido metilmalónico elevados. El análisis molecular confirma mutaciones en *AMN* o *CUBN*, con lo cual se llega al diagnóstico definitivo.⁵

El tratamiento consiste en la administración de Cbl por vía parenteral, durante toda la vida, con lo cual se corrigen las alteraciones clínicas y bioquímicas, aunque persiste la proteinuria.

En el presente estudio, describimos a cuatro pacientes argentinos con IGS, abordando el cuadro clínico, los datos que llevaron al diagnóstico, las estrategias terapéuticas y su evolución a largo plazo.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Se trata de cuatro pacientes que no tienen relación familiar entre ellos. Fueron diagnosticados con IGS en nues-

tro centro entre septiembre de 2008 y enero de 2025. Uno de ellos pertenecía a una familia consanguínea.

En la *Tabla 1* se describen las características de los cuatro pacientes; como se observa, tres eran varones y una paciente era mujer. La mediana de edad al inicio de los síntomas fue de 21.5 meses (rango: 16-72 meses), y de nueve años cuatro meses cuando se realizó el diagnóstico (rango: 7-16 años).

En general, el cuadro clínico consistió en fatiga, palidez, retraso del crecimiento y síntomas gastrointestinales, como diarrea y vómito. Tres pacientes presentaron hallazgos dermatológicos inespecíficos, como hiperpigmentación y eccema. Sólo un paciente (P1) presentó síntomas neurológicos: hipotonía axial y regresión psicomotora, que se resolvieron tras el inicio del tratamiento. En la actualidad, tiene 10 años y presenta discapacidad intelectual leve (CI:58), pero con mala adherencia al tratamiento.

En cuanto a los estudios de laboratorio (*Tabla 1*), en tres pacientes se detectó anemia megaloblástica, y en uno anemia normocítica, con depósitos de hierro normales. Dos habían requerido transfusiones. Tres presentaron neutropenia y uno trombocitopenia. Todos tenían deficiencia de vitamina B12, cuyos niveles séricos eran < 125 pg/mL (referencia: 180-914 pg/mL), y proteinuria (mediana de 0.8, rango 0.4-1.2 g/L; normal < 0.12 g/L). Además, los cuatro presentaban elevación de lactato deshidrogenasa, entre 1,919 y 6,406 UI/L.

En la misma tabla, se señala que los cuatro pacientes tuvieron excreción urinaria de ácido metilmalónico, y tres presentaron niveles elevados de homocisteína plasmática. La electroforesis de proteínas urinarias reveló que entre el 80 y 90% consistía en albúmina, mientras que los niveles de $\alpha 1$ y $\beta 2$ -microglobulina eran bajos o indetectables. Sin embargo, los niveles séricos de albúmina (4.3-4.7 g/dL), la tasa de filtrado glomerular (84.9-165 mL/min/1.73 m²) y la presión arterial permanecieron dentro de lo normal, en diferentes mediciones. La ecografía renal no reveló anomalías. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no resultó en reducción de la proteinuria.

Por otro lado, solo un paciente (P4) presentó niveles séricos bajos de vitamina D (16 ng/mL; referencia: > 20 ng/mL).

El análisis genético, mediante secuenciación de nueva generación (NGS), reveló una nueva variante *missense*, c.2450G>A; p.(Cys817Tyr), en homocigosis en el gen *CUBN* en tres pacientes. El cuarto paciente presentó una delección intrónica homocigota c.1006+34_1007-31del en *AMN*, que previamente ya

había sido descrita. Se analizaron las muestras de ADN de los padres de dos pacientes con la variante en *CUBN* y los cuatro resultaron ser portadores.

Por último, en cuanto al tratamiento, la suplementación de vitamina B12 parenteral se inició con una variación desde los 21 meses de edad, hasta los seis años. Posterior a lo cual, hubo normalización de los niveles séricos de la vitamina, resolución de la anemia, neutropenia y trombocitopenia, así como mejoría clínica. Pero se destaca que las alteraciones hematológicas se resolvieron dentro de la primera semana de tratamiento. Actualmente, tres pacientes reciben hidroxocobalamina parenteral, y uno (P3) la recibe cianocobalamina vía oral.

DISCUSIÓN

El síndrome de IGS es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en los genes *CUBN* o *AMN*, que codifican las subunidades del receptor CUBAM: cubilina y amnionless. La cubilina es una proteína multifuncional implicada en la captación de vitamina B12 mediante la unión al complejo FI-vitamina B12, pero también participa en la reabsorción tubular renal de proteínas.^{4,5}

Los síntomas del IGS suelen aparecer entre el primer y el quinto año de vida, posterior a que se agotan las reservas fetales de vitamina B12, tal como fue observado en nuestros pacientes. Como fue señalado, en los cuatro pacientes se detectaron niveles bajos de Cbl, que en un principio fueron atribuidos a desnutrición, lo que posiblemente ocasionó el retraso diagnóstico, durante más de siete años. En países con alta prevalencia de deficiencia de cobalamina pero adquirida, esta distinción es particularmente difícil, ya que los niveles séricos de B12 se encuentran disminuidos por carencias nutricionales, por lo que la asociación con proteinuria podría ayudar a orientar el diagnóstico de IGS. A su vez, los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico son marcadores clave de depleción intracelular de Cbl.^{7,8}

La deficiencia intracelular de Cbl provoca la insuficiencia de dos cofactores esenciales del metabolismo intermediario: la adenosil-Cbl, cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa (lo que da lugar a aciduria metilmalónica), y la metil-Cbl, cofactor de la metionina sintetasa, que cataliza la remetilación de homocisteína en metionina. Como consecuencia, se acumula homocisteína y se reduce la S-adenosilmetionina, principal responsable del daño neurológico.² Estos síntomas suelen ser leves e inespecíficos, incluyendo

Tabla 1: Características clínicas y bioquímicas de cuatro pacientes con síndrome de Imlerslund-Gräsbeck.

Característica	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Edad al inicio de los síntomas (años)	1.3	1.8	1.6	1.7
Edad al diagnóstico (años)	8.8	10	16.4	7
Años de seguimiento	9.3	12	18.5	8.1
Síntomas iniciales	Diarrea, hipotonía	Retraso en el crecimiento, fatiga, palidez	Retraso en el crecimiento, estomatitis aftosa	Diarrea, retraso en el crecimiento, fatiga, palidez
Hb (g/dL)				
Inicial	6.1	6.6	6.2	9.3
Actual	12.8	13.4	11.8	14.3
Hto (%)				
Inicial	18.0	19.7	18.0	28.4
Actual	37.5	39.5	37.8	43.6
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)				
Inicial	5,770	9,110	7,500	7,340
Actual	6,230	8,830	10,620	8,200
VCM (fL)				
Inicial	102.8	102.0	85.3	104.8
Actual	75.9	83.9	72.6	76.8
Plaquetas (cel. $\times 10^3/\text{mm}^3$)				
Inicial	88,000	194,000	136,000	292,000
Actual	292,000	262,000	421,000	349,000
Neutrófilos (cel. $\times 10^3/\text{mm}^3$)				
Inicial	1,038	3,300	750	2,200
Actual	2,950	3,000	7,000	4,370
LDH (UI/L, VR 0-332)				
Inicial	6,406	4,923	3,667	1,919
Actual	230	239	330	340
Vitamina B12 sérica (pg/mL, VR 259-1,576)				
Inicial	< 125	< 83	< 83	< 83
Actual	409	475	792	421
Homocisteína plasmática (μM , VR 4.4-13.6)				
Inicial	54.9	43	65.2	NA
Actual	3.4	6	5.5	5.8
MMAU (mmol/mol creatinina)				
Inicial	Muy aumentado	Muy aumentado	Muy aumentado	Muy aumentado
Actual	< 8.5	< 8.5	< 8.5	< 8.5
Tratamiento	Hidroxocobalamina IM 1 mg/, cada seis meses	Hidroxocobalamina IM 1 mg/, cada cinco meses	Cianocobalamina oral 1 mg/día	Hidroxocobalamina IM 1 mg/, cada cuatro meses
Proteinuria (g/L, VR < 0.12)				
Inicial	0.9	1.22	0.66	0.44
Actual	0.72	0.4	0.56	0.22
Neurodesarrollo	Discapacidad intelectual leve	De acuerdo con la edad	De acuerdo con la edad	De acuerdo con la edad
Genotipo	CUBN: c.2450G>A (;) (c.2450G>A)	CUBN: c.2450G>A (;) (c.2450G>A)	CUBN: c.2450G>A (;) (c.2450G>A)	AMN: c.1006+34_1007-31del (;) (c.1006+34_1007-31del)

Hb = hemoglobina. Hto = hematocrito. IM = intramuscular. LDH = lactato deshidrogenasa. MMAU = ácido metilmalónico urinario. NA = no disponible.
VCM = volumen corpuscular medio. VR = valor de referencia.

retraso en el desarrollo y dificultad de aprendizaje.⁹ La revisión de Kingma et al., reportó manifestaciones neurológicas en un 16%.⁴ En este estudio, la frecuencia fue del 25% (n = 1).

Las manifestaciones gastrointestinales derivan de la disrupción de la proliferación epitelial del tracto digestivo. Kingma et al., reportaron estos síntomas en el 32% de los pacientes, incluyendo diarrea y vómito.⁴ Al respecto, los cuatro pacientes que presentamos tuvieron estos síntomas.

La proteinuria en IGS no tiene un patrón glomerular o tubular clásico. Se atribuye a la disfunción de la cubilina, esencial para la reabsorción tubular de proteínas específicas en la orina. La cubilina y la amnionless se expresan intensamente en los túbulos proximales renales, donde forman el complejo CUBAM que interactúa con megalina, para permitir la endocitosis de proteínas plasmáticas filtradas. Las mutaciones en *CUBN* o *AMN* pueden provocar la retención intracelular de cubilina y amnionless en el retículo endoplasmático, impidiendo la expresión del receptor CUBAM en la superficie celular, interfiriendo en la reabsorción de albúmina.¹⁰ Es de destacar, que, en estos pacientes, la proteinuria persiste a pesar del tratamiento con vitamina B12, pero la función renal se mantiene preservada. Los mecanismos fisiopatológicos no están del todo claros.^{4,10}

Tanner et al., postularon que la proteinuria ocurre exclusivamente en pacientes con variantes de *AMN* o *CUBN* que afectan el dominio de interacción entre cubilina y amnionless, y no en aquéllas confinadas a la región de unión con el FI. No obstante, la ausencia de proteinuria en ciertos pacientes con variantes de *AMN* sugiere que podrían intervenir otros factores modificadores.¹¹

Sobre el diagnóstico genético llevado a cabo en nuestros pacientes, el análisis molecular se centró en los genes *CUBN* y *AMN*, en los que se han descrito más de 100 variantes patogénicas homocigotas y heterocigotas compuestas. Identificamos una nueva variante homocigota c.2450G>A en el gen *CUBN* en tres pacientes. Esta variante, localizada en el exón 19, produce la sustitución de una cisteína por tirosina en el codón 817 de la cubilina (p.Cys817Tyr). Según las guías ACMG, la variante se clasifica como de significado incierto (VUS),¹² pero su identificación, que está en concordancia con los datos clínicos de nuestros pacientes, respalda su rol patogénico.

Las variantes que afectan el tercio amino-terminal de la cubilina (exones 1-20) se han asociado con deficiencia simultánea de Cbl y proteinuria,⁸ como ocurrió

en tres pacientes del presente estudio. Por otro lado, la variante intrónica c.1006+34_1007-31del en *AMN*, también conocida como c.1006+34_48del15bp, ha sido descrita previamente, demostrando que provoca la pérdida completa del exón 9 del ARNm resultante.¹¹ La cubilina interactúa con megalina para facilitar la reabsorción renal de diversas proteínas plasmáticas, incluida la proteína transportadora de vitamina D. Nykjaer et al., describieron pérdidas urinarias aumentadas de 25-hidroxivitamina D3 y su proteína transportadora en pacientes con mutaciones nulas homocigotas en *CUBN*, probablemente debido a la degradación del ARNm por el mecanismo de “*nonsense-mediated decay*”, con ausencia completa de expresión de cubilina. En nuestra cohorte, solo el paciente P4 presentaba valores disminuidos. A pesar de lo anterior, y dada la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general, no se puede afirmar que se relacione con IGS.^{13,14}

Tradicionalmente, el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 en el IGS consiste en su administración mediante inyecciones intramusculares, pero se ha demostrado que dosis elevadas de Cbl oral pueden resultar efectivas.¹⁵

AGRADECIMIENTOS

A los servicios de Errores Congénitos del Metabolismo, Hematología y el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Garrahan por el diagnóstico y la asistencia brindada a los pacientes.

REFERENCIAS

1. Bindi V, Eiroa H, Díaz L. Trastornos adquiridos y congénitos de la deficiencia de vitamina B12 en niños. *Salud(i)Ciencia*. 2023; 25(5): 216-222.
2. Watkins D, Rosenblatt DS, Fowler B. *Disorders of cobalamin and folate transport and metabolism*. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH, editors. *Inborn metabolic diseases*. 6th ed. Springer; 2016. p. 385-399.
3. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 17.
4. Kingma SD, Neven J, Bael A et al. Imerslund-Gräsbeck syndrome: a comprehensive review of reported cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 18(1): 291. doi: 10.1186/s13023-023-02889-x.
5. Gräsbeck R. Megaloblastic anaemia (MA). *Hematology*. 2005; 10 Suppl 1: 227-228. doi: 10.1080/10245330512331390384.
6. Bindi V, Crespo C, Lochner N, Rossetti E, Tagliavini C, Bouso C et al. New data supporting that early diagnosis and treatment are possible and necessary in intracellular cobalamin depletion: the case of transcobalamin II deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2024; 37(10): 930. doi: 10.1515/jpem-2024-0400.

7. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(2): 693S-696S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26947A.
8. Van Vlaenderen J, Christiaens J, Van Winckel M, De Bruyne R, Vande Velde S, Van Biervliet S. Vitamine B12 deficiency in children: a diagnostic challenge. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021; 84(1): 121-124.
9. Kalayci O, Cetin M, Kirel B, Ozdirim E, Yetgin S, Aysun S et al. Neurological findings of vitamin B12 deficiency: presentation of seven cases. *Turk J Pediatr*. 1996; 38(1): 67-72.
10. Birn H. The kidney in vitamin B12 and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 291(1): F22-F36. doi: 10.1152/ajprenal.00385.2005.
11. Tanner SM, Sturm AC, Baack EC, Liyanarachchi S, de la Chapelle A. Inherited cobalamin malabsorption: mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 56. doi: 10.1186/1750-1172-7-56.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
13. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(24): 13895-13900.
14. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH) D3 complex. *Nephrology (Carlton)*. 2006; 11(6): 510-515. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00704.x.
15. Choi YY, Ahn YH, Park E, Kim JH, Kang HG, Lee HK. To treat or not to treat: *CUBN*-associated persistent proteinuria. *Kidney Res Clin Pract*. 2024; 43(5): 663-670. doi: 10.23876/j.krcp.23.258.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.