

Nefropatía por mutaciones en el gen *HNF1b*

INTRODUCCIÓN

El gen *HNF1b* codifica información para la síntesis del factor hepatocitario nuclear 1b, que es un factor de transcripción involucrado en la organogénesis, esto es, la formación de los órganos durante el periodo embrionario. En estudios experimentales en animales, se ha visto que participa en el desarrollo de hígado, páncreas, riñones, gónadas, pulmones e intestino.

Este factor fue descrito por primera vez al estudiarse ciertos subtipos diabetes MODY (*maturity onset diabetes of the youth*), un grupo especial de diabetes de origen genético que afecta a personas jóvenes, puesto que mutaciones en dicho factor pueden provocarla.



Posteriormente se descubrió que muchos de los pacientes que tenían este tipo de diabetes, además padecían enfermedad renal no claramente relacionada con nefropatía diabética, por lo que se empezó a sospechar un origen genético de la misma. Las actuales técnicas de diagnóstico molecular han permitido descubrir mutaciones en el gen *HNF1b* en niños y adultos con enfermedad renal de estas características.

La nefropatía por mutaciones *HNF1b* se puede considerar una nefropatía intersticial crónica, y

como tal, cursa con insuficiencia renal de lenta progresión y escasa pérdida de proteínas por la orina. A diferencia de otras enfermedades renales, no suele producir hipertensión. Algunos datos característicos de la enfermedad son la posibilidad de que existan anomalías ecográficas de los riñones (quistes, malformaciones) y alteraciones analíticas como hiperuricemia, hipomagnesemia. Aunque no siempre existen, la presencia de diabetes juvenil y malformaciones genitourinarias deben hacer sospechar el diagnóstico.

Existe un gran porcentaje de casos en los que la mutación es de nueva aparición en la familia, esto hace que el diagnóstico sea complicado, especialmente en los adultos.

CARACTERÍSTICAS

La nefropatía *HNF1b* es una enfermedad renal de **origen genético**. Las mutaciones en el gen *HNF1b* se transmiten de forma autosómica dominante, lo que significa que los descendientes de un miembro afectado tienen un 50% de probabilidad de heredar la enfermedad. Sin embargo, **que un individuo tenga la mutación no implica que alguno de sus progenitores forzosamente deba padecerla**, ya que se ha demostrado que existe un gran porcentaje de casos en los que la mutación es “*de novo*”, esto es, de nueva aparición en la familia. Esta última particularidad hace que el diagnóstico sea complicado, especialmente en los adultos.

La enfermedad puede diagnosticarse tanto en niños como en adultos. En el caso de los niños, la sospecha viene dada por técnicas de imagen, ya que la mayoría de casos diagnosticados hasta la fecha presentan alteraciones ecográficas de los riñones (riñones hiperecogénicos, presencia de quistes, hipoplasia renal, riñones en herradura) y siempre habiendo descartado otras patologías de mayor prevalencia y gravedad como puede ser la poliquistosis renal autosómica recesiva. Estos hallazgos ecográficos se pueden encontrar incluso antes de que el niño nazca, en

el último trimestre del embarazo. El grado de afectación en la función renal al nacimiento es variable, pudiendo oscilar entre la normalidad o la insuficiencia renal grave, aunque lo más frecuente es que exista un deterioro leve con progresión lenta.

En los adultos, esta patología puede ser mucho más complicada de diagnosticar. Las pruebas de imagen no son tan sugestivas como en los neonatos, puesto que hay pacientes que pueden presentar riñones normales en la ecografía, aunque lo más frecuente es la presencia de quistes. En este último caso es obligado realizar un despistaje de poliquistosis renal autosómica dominante.

Los pacientes suelen presentar insuficiencia renal leve o moderada, con una evolución lenta, de modo que pueden tardar muchos años en llegar a hemodiálisis, o no necesitarla a lo largo de su vida. No obstante, la progresión de la enfermedad está muy influenciada por la existencia de otros factores que puedan acelerarla, como son la presencia de hipertensión esencial, diabetes, obesidad.

A diferencia de otras patologías renales que afectan a los glomérulos, la nefropatía *HNF1b* se comporta

como una enfermedad que afecta al intersticio, y como sucede en estos casos, la proteinuria es mínima y es raro que exista hipertensión de causa renal. No obstante, ésta puede aparecer cuando la insuficiencia renal es avanzada. En los controles bioquímicos rutinarios pueden encontrarse alteraciones analíticas características, como son la presencia de hiperuricemia desproporcionada al grado de insuficiencia renal y niveles bajos de magnesio en sangre con eliminación de magnesio urinario elevada.

La presencia de diabetes no es constante. En caso de existir, suele ser diabetes de inicio a edades tempranas, y generalmente con más miembros jóvenes de la familia afectados por ella. En las mujeres puede ser diabetes gestacional. En algunos casos se ha encontrado alteración en el perfil de enzimas hepáticas, aunque sin evidencia de enfermedad hepática.

Finalmente, **algunos pacientes pueden presentar malformaciones genitourinarias**, aunque éstas son muy poco frecuentes. Los casos descritos incluyen malformaciones uterinas (útero bicorne o útero rudimentario), ausencia de uno o dos ovarios o megauréteres.

Aspectos diferenciales

- Origen genético.
- Transmisión de forma autosómica dominante.
- Tener la mutación no implica forzosamente que los progenitores la padezcan.
- Diagnosticado en niños y adultos.
- Suele estar acompañada de insuficiencia renal leve o moderada.
- Es raro que exista hipertensión de causa renal.
- Pueden encontrarse alteraciones analíticas en los controles bioquímicos.
- Diabetes no constante.
- Posibilidad de malformaciones genitourinarias.

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de la enfermedad puede ser muy complejo y llevar años.

Por una parte, se trata de una enfermedad emergente, desconocida hasta hace relativamente poco tiempo y que puede resultar novedosa para muchos nefrólogos que no se dedican en su práctica diaria a las nefropatías hereditarias.

enfermedad renal no excluye el diagnóstico.

En caso contrario, el patrón de herencia es autosómico dominante, de modo que todas las generaciones deberían tener al menos un miembro afectado.

En niños se puede sospechar la enfermedad por las alteraciones ecográficas pre o postnatales.

Es muy probable que existan muchos casos no diagnosticados, con la etiqueta de “nefropatía intersticial crónica no filiada”.

Por otro lado, aunque la mutación sea idéntica entre miembros afectados de la misma familia, **las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables.**

Por todo ello, **es muy probable que existan muchos casos no diagnosticados**, con la etiqueta de “nefropatía intersticial crónica no filiada”.

Como se ha mencionado previamente, existen muchos casos donde la mutación es nueva en la familia, por lo que la ausencia de antecedentes familiares de

En adultos es obligatorio pensar en esta entidad cuando nos encontramos con un paciente que reúne las siguientes características: antecedentes de diabetes de inicio temprano, nefropatía intersticial, hiperuricemia, hipomagnesemia, quistes renales en ecografía y presencia de útero bicornes si es mujer.

Pero dada la variable presentación clínica de los pacientes, **es casi excepcional encontrar casos que reúnan todas estas características.**

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como en todo paciente con insuficiencia renal, es mandatorio un estudio reglado de función renal incluyendo análisis de la orina recogida en 24 horas. **En sangre** se analizarán los niveles de ácido úrico, magnesio, transaminasas y perfil glucémico. **En orina** deberá medirse la excreción fraccional de magnesio y urato, reabsorción tubular de fosfato y calciuria. Debe realizarse **una prueba de imagen por ultrasonidos** para detectar la presencia de malformaciones o quistes renales. En algunos casos concretos el nefrólogo **puede solicitar otras pruebas de imagen**, como TC o RMN para definir mejor las lesiones quísticas y descartar otras patologías.

La única forma de llegar a un diagnóstico certero de la enfermedad es demostrar la mutación del gen *HNF1b* mediante estudio genético. Existen diversas técnicas de diagnóstico molecular para detectar pérdidas de fragmentos del gen, que es lo más frecuente, o cambios en su secuencia. Sea cual sea el tipo de mutación, no se ha visto que esto tenga relación con la gravedad de la enfermedad.

Para realizar el estudio genético, es suficiente con obtener una muestra de sangre del paciente para extraer ADN de los leucocitos y posteriormente realizar el estudio mutacional.

La biopsia renal, que es una herramienta fundamental para el diagnóstico de muchas enfermedades renales, en esta entidad **sólo aporta información inespecífica o datos de cronicidad de la enfermedad**, pero nunca nos revelará el diagnóstico definitivo.

Dado que se trata de una prueba invasiva, no exenta de riesgos potencialmente graves, es importante sospechar la enfermedad por la posibilidad de realizar un estudio genético que es mucho más seguro y definitivo.



TRATAMIENTO

No existe ningún tratamiento específico para esta patología, dado el reciente conocimiento de la misma. **Es importante que el nefrólogo actúe sobre todos aquellos factores que pueden influir en la progresión de la enfermedad**, persiguiendo conseguir un óptimo control de la presión arterial y de la glucemia. Una vez confirmado el diagnóstico, deberá darse información al paciente sobre el pronóstico y ofrecer un adecuado consejo genético. Es de esperar que el conocimiento sobre la enfermedad progrese y así se llegue a conseguir un tratamiento para la misma.

La enfermedad no recidiva en el trasplante, y la supervivencia del injerto renal suele ser excelente.



PRONÓSTICO

En general se trata de una enfermedad de curso benigno. **La insuficiencia renal progresa lentamente a lo largo de los años**, aunque tarde o temprano es probable que el paciente llegue a requerir hemodiálisis, en especial en aquellos que debutan a edades muy tempranas.

Los pacientes **pueden ser sometidos a trasplante renal** sin mayores riesgos que otros pacientes con insuficiencia renal. La **enfermedad no recidiva** en el trasplante, y la supervivencia del injerto renal suele ser excelente.

Existe mayor riesgo de desarrollar diabetes postrasplante, con necesidad de insulina, como efecto secundario de ciertos fármacos inmunosupresores. En el caso de que el trasplante sea de donante emparentado, es importante realizar estudio genético al familiar para descartar la mutación.