



NEFROPATÍA POR MUTACIONES EN EL GEN *HNF1 β* (DISPLASIA RENAL MONOGÉNICA *HNF1 β*)

La displasia renal monogénica *HNF1 β* es una enfermedad de origen genético que puede ser transmitida de una generación a otra de forma autosómica dominante



Víctor López Báez

Especialista en Nefrología.
Adjunto del servicio de Nefrología
Pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu,
Barcelona.
Forma parte del "Glomerular Disease Study
and Trial Consortium" (GlomCon)

Introducción

Las enfermedades renales quísticas, son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al riñón por la presencia de múltiples quistes y pueden acompañarse de pérdida progresiva de la función renal. Esta condición puede afectar exclusivamente al riñón, o hacer parte de un síndrome que involucre a otros órganos. En el caso concreto de la displasia renal monogénica *HNF1 β* , no solo se han descrito alteraciones a nivel renal sino también, alteraciones en otros órganos como el hígado, páncreas, gónadas, pulmones e intestino.

El factor hepatocitario nuclear 1 β de sus siglas en inglés, transcription hepatocyte nuclear factor 1 β (*HNF1 β*), es un gen mórbido que participa en la formación y desarrollo de múltiples órganos durante el periodo embrionario. La mutación en este factor fue descrita por primera vez en 1997 en una familia japonesa en el contexto de diabetes mellitus juvenil, también llamada diabetes de aparición precoz o temprana, asociado a la presencia de quistes renales, recibiendo el nombre de síndrome de quistes renales y diabetes. Posteriormente se han descrito alteraciones en otros órganos como:

hipoplasia pancreática (alteración en la estructura del páncreas), alteraciones congénitas del tracto urinario, anomalías de la función hepática, así como hipomagnesemia (magnesio bajo en sangre) e hiperuricemia (ácido úrico elevado en sangre) con o sin la presencia de gota de debut precoz. Por tanto, la mutación en este gen se puede comportar como un desorden multisistémico.

Mutaciones en este gen son la causa monogénica más frecuente de enfermedad renal durante el desarrollo embrionario o la infancia. Se suele expresar en forma de quistes renales en uno o ambos riñones, acompañados de deterioro de la función renal, que suele ser lento y progresivo, aunque existen casos en los que el deterioro es rápido con la necesidad de terapia renal sustitutiva durante la infancia, es decir necesidad de diálisis y/o trasplante renal.

Características

La displasia renal monogénica *HNF1B* es una enfermedad de origen genético que puede ser transmitida de una generación a otra de forma autosómica dominante, lo que implica que con cada nueva gestación existe un 50% de probabilidades de transmitir el gen alterado. Por otro lado, en un gran porcentaje de casos, puede tratarse de formas de nueva aparición en la familia o "de novo", lo que indica que ninguno de los progenitores sea forzosamente el origen del gen alterado y, por tanto, tratarse de progenitores sanos. Sin embargo, es bien sabido que esta enfermedad tiene una gran variabilidad de expresión entre miembros de una misma familia afecta, expresándose de forma distinta entre ellos.

El diagnóstico de esta enfermedad puede ser tanto en la infancia como en la edad adulta. En los niños, la sospecha para su diagnóstico suele ser a través de un estudio ecográfico en donde se identifica alteraciones estructurales en los riñones (riñones hiperecogénicos, presencia de quistes, hipoplasia renal). Es importante mencionar que siempre se deben descartar otras patologías renales quísticas más prevalentes. Por su parte, los hallazgos en la

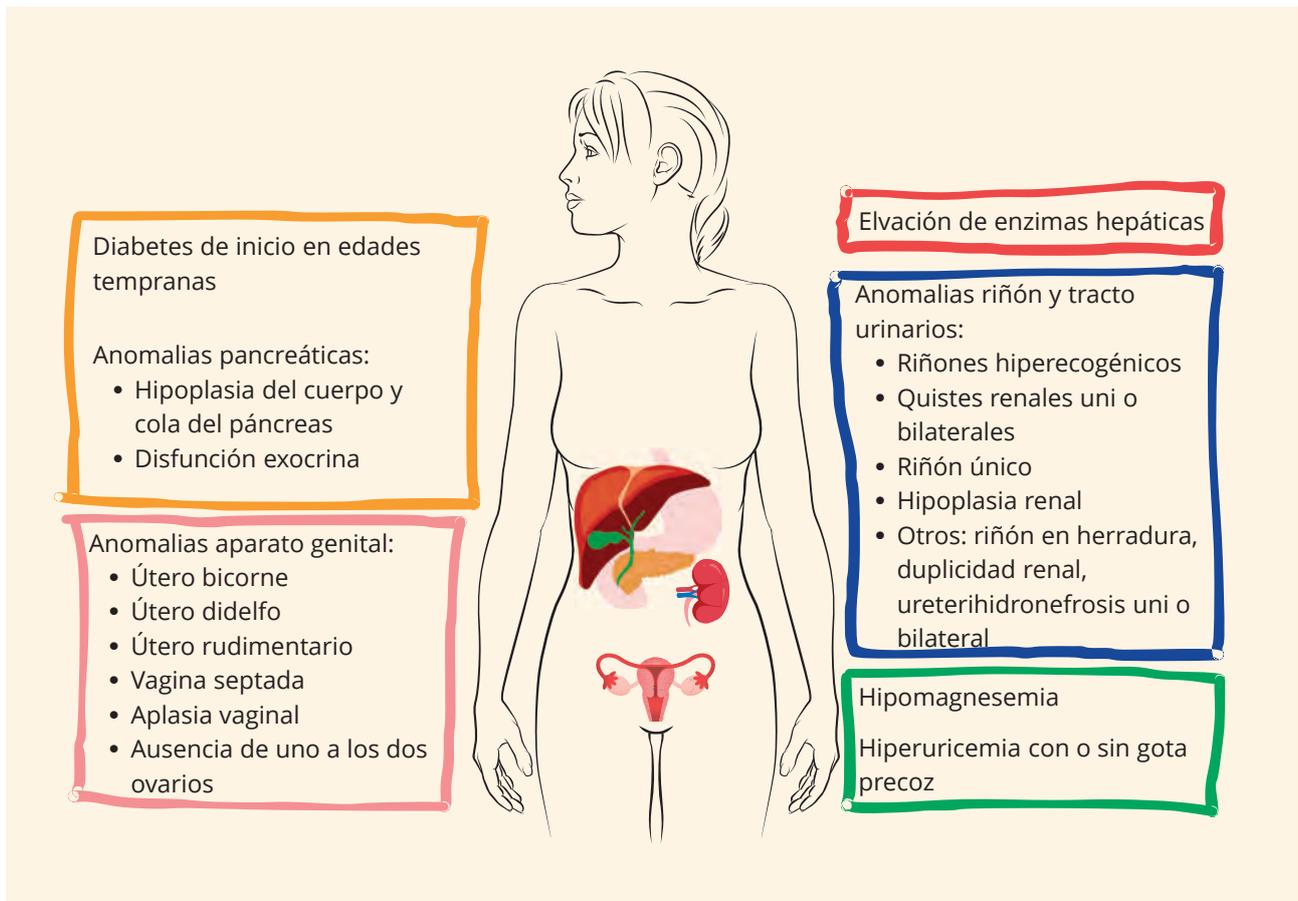
ecografía pueden ser visibles incluso en los controles durante el tercer trimestre del embarazo. Tras el nacimiento, y más allá de la afectación en la morfología de los riñones, el grado de afectación funcional es variable y cuando lo hay, suele ser progresivo y lento. Sin embargo, en ocasiones puede presentarse con disfunción renal grave con la necesidad de terapia renal sustitutiva durante la infancia, es decir necesidad de diálisis y/o trasplante renal.

En la edad adulta, la sospecha diagnóstica supone un mayor desafío para el nefrólogo, ya que los hallazgos ecográficos pueden ser indistinguibles de otras enfermedades más frecuentes, como la poliquistosis renal autosómica dominante u otras enfermedades renales con patrones ecográficos similares. La evolución de la disfunción renal suele ser lenta, pero se puede ver acelerada por la presencia de otros factores como la hipertensión, la diabetes o el sobrepeso/obesidad.

En el riñón, la presencia de quistes refleja una afectación en el intersticio y no de los glomérulos, lo que explica la ausencia o presencia mínima de proteinuria. No obstante, esta puede presentarse y aumentar conforme progresa el deterioro de la función renal, reflejando cada vez más un deterioro crónico e irreversible. Por su parte, la hipertensión durante la infancia es infrecuente y no suele ser de origen renal, pero se puede presentar en estadios avanzados y graves de la disfunción renal. Característicamente, aunque no en todos los casos, en los controles analíticos de sangre se puede detectar hipomagnesemia (magnesio bajo en sangre) e hiperuricemia (ácido úrico elevado en sangre) con o sin la presencia de gota de debut precoz. Por otro lado, se han descrito casos con alteración en el perfil de enzimas hepáticas, pero sin llegar a traducirse en enfermedad del hígado.

La diabetes no ocurre en todos los casos y de presentarse, suele ser diabetes de inicio a edades tempranas, habitualmente con familiares jóvenes afectados y, en las mujeres puede haber antecedentes de diabetes gestacional. Algunos

La displasia renal monogénica *HNF1B* es una enfermedad de origen genético que puede ser transmitida de una generación a otra de forma autosómica dominante



Modificado de Clissold, R. et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. Nat Rev Nephrol **11**, 102–112 (2015)

pacientes pueden presentar anomalías del tracto urinario y, el caso de las mujeres hay casos descritos de malformaciones uterinas y ausencia de uno o los dos ovarios.

Sospecha diagnóstica

El diagnóstico de esta enfermedad supone un gran desafío para el nefrólogo y requiere de una alta sospecha clínica. Además, se trata de una enfermedad relativamente emergente y puede resultar novedosa para nefrólogos que no se dedican en su práctica clínica habitual a enfermedades hereditarias. La mutación del gen se puede identificar en diferentes miembros de una misma familia, pero no en todos ellos se expresa de la misma forma. Esto último, podría hacernos plantear esta opción diagnóstica. Esta gran variabilidad entre individuos de una misma familia es lo que justifica que se trate de una entidad infradiagnosticada por lo que, en la edad adulta, los individuos afectados tengan la etiqueta de “nefropatía intersticial no filiada”.

Por otro lado, como se ha mencionado previamente, también se han identificado casos de nueva aparición en una familia. Por tanto, la ausencia de antecedentes familiares no excluye el diagnóstico. El tipo de herencia genética es autosómica dominante, es decir, puede ser transmitida de una generación a otra, con al menos un individuo afecto por generación. Esto implica que con cada nueva gestación existe un 50% de probabilidades de transmitir el gen alterado.

En niños los hallazgos ecográficos, incluso durante la gestación, suelen ser suficiente para la sospecha diagnóstica. En adultos, puede ser más desafiante, pero ante un adulto con antecedentes de diabetes de inicio temprano, nefropatía intersticial, hiperuricemia, hipomagnesemia, quistes renales en ecografía y presencia de útero bicorne si es mujer, deberíamos pensar en esta entidad. Sin embargo, y por la gran variabilidad de expresión, no todos los casos reúnen estas características.

En la edad adulta, la sospecha diagnóstica supone un mayor desafío para el nefrólogo, ya que los hallazgos ecográficos pueden ser indistinguibles de otras enfermedades más frecuentes u otras enfermedades renales con patrones ecográficos similares

Pruebas complementarias

Al tratarse de una entidad que se asocia a una disfunción renal crónica, su estudio debe incluir estudio de orina, que no necesariamente debe ser con recogida de 24 horas, ya que su obtención puede resultar especialmente difícil en niños pequeños y, las determinaciones que se pueden realizar con una muestra de orina puntual, idealmente primera de la mañana, suelen ser suficientes para valorar parte de la función renal. Esto se debe complementar con un análisis de sangre en el que se incluya función renal, perfil glucémico, enzimas hepáticas, magnesio y ácido úrico. El estudio ecográfico no solo debe ir encaminado a detectar alteraciones en el parénquima renal, pero también, para identificar alteraciones en otros órganos como el páncreas o el útero en las mujeres.

Al tratarse de una enfermedad de origen genético, el diagnóstico definitivo se realiza al demostrar la alteración en el gen *HNF1B*. En la actualidad disponemos de diferentes técnicas para detectar a nivel molecular, pérdidas de fragmentos del gen (lo más frecuente), o cambios en su propia secuencia. Sin embargo, sea cual sea la mutación detectada, esto no se relaciona con mayor o menor gravedad. Para esta prueba, suele ser suficiente obtener ADN de una muestra de sangre convencional.

En esta entidad, la biopsia renal, necesaria para el diagnóstico más preciso de muchas enfermedades renales, no suele aportar más información y es aquí, donde la alta sospecha diagnóstica del nefrólogo, altamente entrenado en este tipo de enfermedades, es de vital relevancia para no exponer al paciente a pruebas innecesarias.

Tratamiento

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para esta entidad y la intervención del nefrólogo debe ir encaminada a identificar precozmente aquellos factores que puedan acelerar el deterioro de la función renal. En este sentido, la estrategia de tratamiento va dirigida a aquellos factores que favorecen la progresión de la enfermedad renal crónica como son la hipertensión, la proteinuria y un buen control de la glicemia.

Pronóstico

Como se ha mencionado anteriormente, se trata de una enfermedad de progresión lenta y, por tanto, la necesidad de terapia renal sustitutiva se da con más frecuencia en la edad adulta. Aun así, no son infrecuentes los casos en los que en la infancia se requiera de diálisis y/o trasplante renal. En el caso de la necesidad de trasplante renal, no suele tener mayor riesgo que otros pacientes sometidos al trasplante y la enfermedad no recurre en el órgano trasplantado. Cuando se dispone de un donante emparentado, se debe realizar el estudio genético en el posible donante para descartar la presencia del gen. Como consideración importante, estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar diabetes tras el trasplante por la propia enfermedad de base, pero también por los fármacos inmunosupresores que pueden ser diabetógenos. Por último, el asesoramiento genético es obligado por la alta probabilidad de transmisión del gen a las siguientes generaciones.