



## Mutaciones del gen factor nuclear del hepatocito 1 $\beta$ (*HNF1 $\beta$* ) como causa de afectación renal, hepática y diabetes

*Mutations of the hepatocyte nuclear factor gene 1 $\beta$  (HNF1 $\beta$ ) as a cause of kidney, liver and diabetes damage*

Diana Marisela Bonilla-Ruvalcaba,\* Paloma Villegas-Nicanor,\*  
Víctor M García-Nieto,† Patricia Tejera-Carreño,‡ María Isabel Luis-Yanes‡

\* Residente de Nefrología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, México; † Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

### RESUMEN

**Objetivo:** La presencia de mutaciones en el gen *HNF1 $\beta$*  se asocian con diabetes, malformaciones renales y genitales, así como trastornos metabólicos. La presentación clínica varía con la edad que inician los síntomas. **Presentación de casos:** Damos a conocer la evolución de dos pacientes pediátricos con esta entidad que iniciaron con una malformación renal. Al continuar su estudio, se agregaron más manifestaciones que llevó a la sospecha diagnóstica. El diagnóstico se confirmó mediante análisis molecular (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). El primer caso es una paciente de 11 años de edad, a quien de manera prenatal se detectó con riñón multiquístico; durante su seguimiento se demostró hipomagnesemia (cuatro años), y en la pubertad, alteraciones en el perfil lipídico y hepático, así como agenesia de ovario derecho. El segundo caso es un masculino de 17 años, con diagnóstico prenatal de dilatación pielocalicial izquierda. A los tres años se detectó quiste renal derecho, y a los 13 años diabetes y esteatosis hepática. En ambos casos, al realizar estudio molecular se detectó mutación en el gen *HNF1 $\beta$* . **Conclusiones:** En la edad pediátrica, la búsqueda de mutaciones en el gen *HNF1 $\beta$*  debe tenerse en cuenta en pacientes con malformaciones renales, quienes cuentan con otras manifestaciones clínicas como diabetes o trastornos electrolíticos.

**Palabras clave:** *HNF1 $\beta$* , mutación, diabetes, malformación renal, hipomagnesemia, transaminasemia.

### ABSTRACT

**Objective:** The presence of mutations in the *HNF1 $\beta$*  gene is associated with diabetes, renal and genital malformations, as well as electrolyte disorders. The clinical presentation varies with the age of onset of symptoms. **Case presentation:** We report the evolution of two pediatric patients with this entity who began their follow-up due to a renal malformation. As the study continued, more manifestations were added that led to the diagnosis suspicion. Diagnosis was confirmed by molecular study (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). The first case is an 11-year-old female patient, who was detected prenatally with a multicystic kidney; during her follow-up hypomagnesaemia (4 years old) was identified. During puberty, alterations in the lipid and liver profiles, as well as agenesis of the right ovary were demonstrated. The second case is a 17-year-old male, with a prenatal diagnosis of left pyelocalyceal dilation. At three years of age, a right renal cyst was detected and, at 13 years, diabetes and hepatic steatosis. In both cases, when carrying out a molecular study, a mutation was detected in the *HNF1 $\beta$*  gene. **Conclusions:** In pediatric age, the search for mutations in the *HNF1 $\beta$*  gene should be taken into account in patients with renal malformations, who have other clinical manifestations such as diabetes or electrolyte disorders.

**Keywords:** *HNF1 $\beta$* , mutation, diabetes, renal congenital anomalies, hypomagnesaemia, transaminasemia.

**Correspondencia:** Diana Marisela Bonilla-Ruvalcaba, E-mail: diana\_10mbr@hotmail.com

**Citar como:** Bonilla-Ruvalcaba DM, Villegas-Nicanor P, García-Nieto VM, Tejera-Carreño P, Luis-Yanes MI. Mutaciones del gen factor nuclear del hepatocito 1 $\beta$  (*HNF1 $\beta$* ) como causa de afectación renal, hepática y diabetes. Rev Mex Pediatr. 2021; 88(3): 108-111. <https://dx.doi.org/10.35366/102191>

## INTRODUCCIÓN

Las mutaciones del gen *HNF1 $\beta$*  fueron descritas por primera vez en 1997 como una causa genética rara de diabetes tipo MODY con presentación en la edad pediátrica, asociándose con un fenotipo multisistémico variable.<sup>1,2</sup> *HNF1 $\beta$*  es un factor de transcripción que se requiere para la expresión de numerosos genes, principalmente en el riñón, hígado, páncreas y paratiroides.<sup>2-4</sup> De ahí que el fenotipo relacionado con las mutaciones sea: elevación de enzimas hepáticas, diabetes mellitus, hiperparatiroidismo, malformaciones del tracto urinario y genital, quistes renales, así como enfermedad renal tubulointersticial, manifestándose con hiperuricemia o hipomagnesemia.<sup>5,6</sup>

Se presentan dos casos de niños portadores de la mutación en el gen *HNF1 $\beta$* , quienes tuvieron distinto comportamiento clínico.

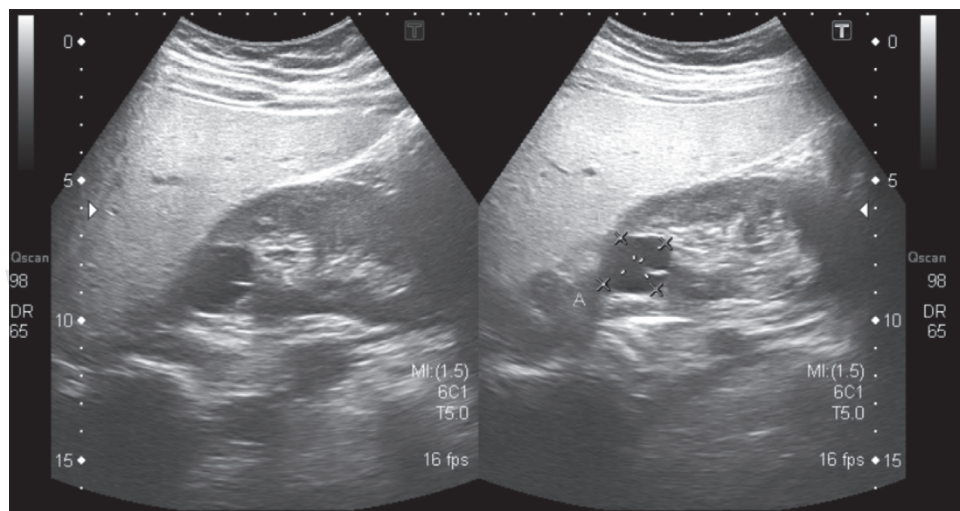
## REPORTE DE CASOS

**Caso 1.** Paciente femenino de 11 años y ocho meses, con peso de 49.8 kg (percentil 70), talla 143.7 cm (percentil 16), IMC 24.12 (percentil 91). Cuenta con diagnóstico prenatal de riñón multiquístico derecho. Desde su nacimiento inicia control por la consulta de nefrología pediátrica detectándose hipocitruuria. Durante el seguimiento al año de edad se agrega hipocalciuria; a los cuatro años, hipomagnesemia (1.2 mg/dL) y elevación de triglicéridos (512 mg/dL), colesterol (293 mg/dL) y enzimas hepáticas (AST 65 U/L, ALT 94 U/L). A los ocho años, mediante un ultrasonido abdominal se observa un hígado de tamaño y morfología normal, homogéneo y sin lesiones focales.

Por las múltiples manifestaciones se solicita estudio genético; el análisis por *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) mostró una delección en heterocigosis en el exón 4 del gen *HNF1 $\beta$* ; al estudiar a los padres no presentaron afectación, por lo que se considera una mutación *de novo*. Por la asociación de esta mutación con alteraciones a nivel genital se realiza un ultrasonido pélvico, observándose un ovario izquierdo de morfología conservada y útero normal, aunque no se identifica el ovario derecho, la exploración de genitales es normal. En la actualidad, se encuentra asintomática. Pero por parte de Nefrología recibe aporte de magnesio y citrato de potasio; la función en estadio I KDIGO, creatinina C elevada 1.28 mg/L. El riñón derecho ya no se observa en ultrasonido renal, y el riñón izquierdo mide 9 cm con adecuado grosor cortical.

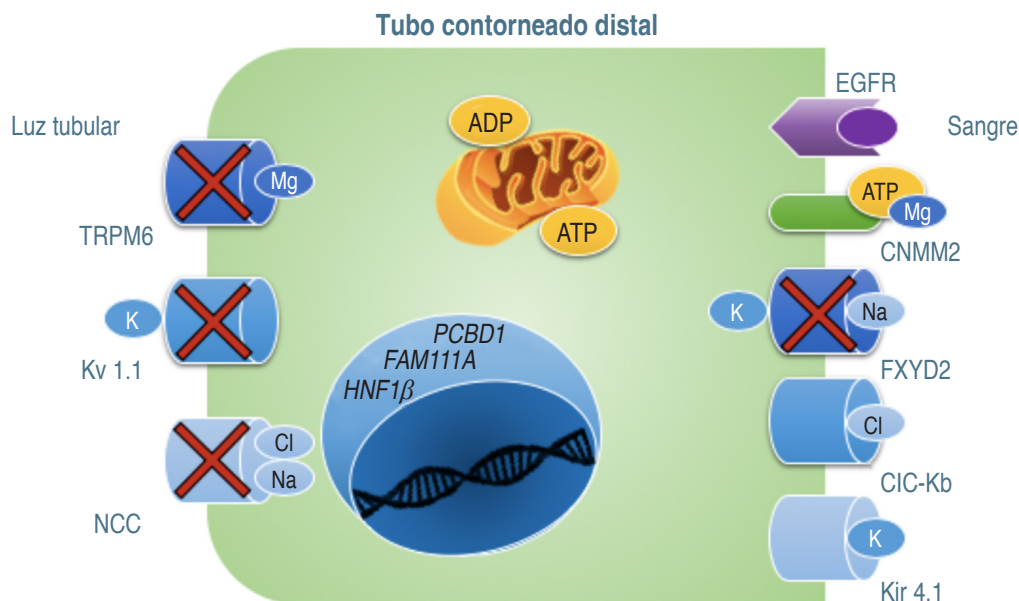
Dado el riesgo de diabetes tipo MODY, también tiene vigilancia por Endocrinología. En exámenes de laboratorio se ha detectado: insulina 25  $\mu$ UI/mol y glucemia en ayunas 99 mg/dL; pero la glucemia fue de 235 mg/dL en prueba de tolerancia a la glucosa a las dos horas. Se realizó evaluación durante siete días con sensor transcutáneo de glucemia 24 horas siendo normal, por lo que, sólo requirió asesoramiento de nutrición por dislipidemia.

**Caso 2.** Masculino de 17 años, con peso de 67.6 kg (percentil 26), talla 169 cm (percentil 10), IMC 23.46 (percentil 48). Desde su nacimiento se detectó ectasia pielocalicial izquierda e hiperecogenicidad de la corteza renal. En los primeros estudios de laboratorio se reporta hipercalcemia, hipocitruuria y defecto en la prueba de concentración renal (683 mOsm/kg). A los tres años, por ecografía renal se observó un quiste



**Figura 1:**

Quiste cortical en el riñón derecho (caso 2).



**Figura 2:** En el túbulo contorneado distal, el  $Mg^{2+}$  se reabsorbe principalmente por rutas transcelulares. Los iones  $Mg^{2+}$  pasan a la célula a través del canal apical TRPM6 y salen de la célula mediante CNMM2 y el intercambiador de magnesio/sodio SLC41A1 (no representado en la figura). La fuerza apical necesaria para el transporte de  $Mg^{2+}$  es creada por la acción cooperativa de la  $Na^+,K^+$ -ATPasa basolateral, el canal de cloro CIC-Kb, el transportador de  $K^+$  Kir 4.1 (involucrado en el síndrome EAST), el cotransportador apical de ClNa sensible a tiazidas NCC, y los extrusores de  $K^+$ , ROMK (no representado en la figura) y Kv1.1. Los transportadores afectados en la nefropatía *HNF1β* se representan con un aspa roja.

cortical derecho (Figura 1). A los cuatro años de edad se detectó hipomagnesemia (1.24 mg/dL). A los 13 años, se diagnosticó con diabetes: por glucosa en ayuno de 162 mg/dL, se realizó prueba de carga de glucosa encontrándose anormal (glucemia pasó de 127 a 282 mg/dL a las dos horas). Nivel de insulina 12.38  $\mu$ UI/mol. Además, presenta dislipidemia con triglicéridos 283 mg/dL, colesterol total de 237 mg/dL, por lo que inicia manejo con metformina y atorvastatina. Por otro lado, se detectó elevación de alanina-aminotransferasa (175 U/L) teniendo ultrasonido hepático que reveló datos de esteatosis. El paciente no tiene alteraciones a la exploración física de genitales.

Por esta evolución se sospechó una mutación del gen *HNF1β* y se solicitó análisis por MLPA. Se demostró una deleción en heterocigosis en los exones 1 a 9 del gen *HNF1β*, por lo que su diabetes se clasifica como MODY 5. El padre del paciente presenta la misma mutación, pero no tiene manifestaciones clínicas.

## DISCUSIÓN

La mutación del factor nuclear del hepatocito (*HNF1β*) se ha asociado a malformaciones del riñón y del trac-

to urinario, afectación tubulointersticial, así como a diabetes y elevación moderada de enzimas hepáticas, hiperuricemia e hipomagnesemia. En la población pediátrica, las alteraciones renales son el fenotipo que con más frecuencia se identifica en los pacientes, mientras que en adultos es por diabetes.<sup>7</sup>

La afectación del gen puede estar dada por una mutación *de novo* o esporádica en 50 a 60% de los casos o de forma hereditaria familiar, siguiendo un modelo autosómico dominante.

Las funciones pleiotrópicas de *HNF1β* como factor de transcripción en varios tejidos (incluido el riñón, páncreas, hígado y el tracto urogenital) dan como resultado las diversas manifestaciones.<sup>6</sup> Las manifestaciones como la hipomagnesemia y la pérdida salina obedecen a que el *HNF1β* interviene en la expresión de varios genes como *FXYD2*, que codifica la subunidad gamma de la  $Na^+,K^+$  ATPasa. En condiciones fisiológicas, esta subunidad genera un gradiente de  $Na^+$  que permite al cotransportador sensible a tiazidas NCC, el transporte de  $Na^+$  desde la luz apical al citosol. Cuando existen mutaciones en el gen *HNF1β*, se reduce la densidad de proteínas *FXYD2* y, por ende, la actividad de la  $Na^+,K^+$  ATPasa basolateral, lo que conduce a

un aumento de la concentración intracelular de sodio que inhibe la actividad del transportador NCC con la consiguiente pérdida salina. El descenso de actividad de NCC afecta el potencial de membrana necesario para la reabsorción apical de magnesio por parte del canal epitelial de magnesio TRPM6. Esta alteración genera hipomagnesemia (*Figura 2*).<sup>2,5,8,9</sup> El defecto de reabsorción de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> en el túbulo contorneado distal estimula la reabsorción de Na<sup>+</sup> en las células principales del túbulo distal y del túbulo colector, se intercambia por K<sup>+</sup> con lo que se produce un aumento en la excreción renal de K<sup>+</sup>. La pérdida de Na<sup>+</sup> se compensa, pero no la de Cl<sup>-</sup>.<sup>7</sup> Además, se ha sugerido que el *HNF1β* regula la transcripción del gen *UMOD*, por lo que su alteración genera un transporte anormal de uratos con la consiguiente hiperuricemia y gota.

Las alteraciones a nivel pancreático se pueden explicar debido a la estructura similar del *HNF1β* con *HNF1α* (el gen más afectado en la diabetes MODY tipo 3).

Existe el gen *LHX1* en el cromosoma 17q12 contiguo al gen *HNF1β*, cuya mutación genera otra patología implicada, llamada síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.<sup>10,11</sup>

A diferencia de los dos casos que presentamos, Alvelos y colaboradores describen pacientes con riñones fetales hiperecogénicos y enfermedad glomerulocística hipoplásica en pacientes neonatales.<sup>12</sup> Se ha hecho estudio genético en pacientes con quistes renales detectados de manera prenatal, encontrando 192 variantes de *HNF1β* intragénico.<sup>13</sup>

En una investigación realizada en población japonesa que incluía 33 pacientes se observó que la mayoría de los casos tenían anomalías morfológicas en el sistema del tracto urinario-renal, lo cual hace más probable detectar estos casos a través de esta manifestación. La diabetes se desarrolló en 12 casos (38.7%), hiperuricemia e hipomagnesemia se asociaron con seis (19.3%) y 13 casos (41.9%), respectivamente. Hubo malformaciones pancreáticas en siete (22.6%), y 10 pacientes (32.3%) tuvieron alteraciones hepáticas. La tasa de filtración glomerular fue significativamente más baja en los pacientes con variantes heterocigotas en comparación con las de los pacientes que tenían delección del gen.<sup>14</sup>

## REFERENCIAS

1. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet.* 1997; 17(4): 384-385.
2. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte nuclear factor 1β-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(2): 345-353.
3. Bach I, Galcheva-Gargova Z, Mattei MG, Simon-Chazottes D, Guénet JL, Cereghini S et al. Cloning of human hepatic nuclear factor 1 (HNF1) and chromosomal localization of its gene in man and mouse. *Genomics.* 1990; 8(1): 155-164.
4. Ferre S, Veenstra GJ, Bouwmeester R, Hoenderop JG, Bindels RJ. HNF-1β specifically regulates the transcription of the γ-subunit of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 404(1): 284-290.
5. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, Wirsing A, Harries LW, Long DA et al. HNF1β mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(5): 1123-1131.
6. Devuyst O, Olinger E, Weber S, Eckardt KU, Knoch S, Rampoldi L et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 60.
7. Madariaga L, García-Castaño A, Ariceta G, Martínez-Salazar R, Aguayo A, Castaño L et al. Variable phenotype in HNF1β mutations: extrarenal manifestations distinguish affected individuals from the population with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Clin Kidney J.* 2018; 12(3): 373-379.
8. Viering DHM, de Baaij JHF, Walsh SB, Kleta R, Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(7): 1123-1135.
9. Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Moraleda Mesa T, Madariaga L, García Castaño A, García Nieto VM. Nefropatía HNF1β. Otra causa de pérdida renal distal de cloro y potasio. *Vox Paediatr.* 2019; 26: 165.
10. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care.* 2011; 34(8): 1878-1884.
11. Bingham C, Bulman MP, Ellard S, Allen LI, Lipkin GW, Hoff WG et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet.* 2001; 68(1): 219-224.
12. Alvelos MI, Rodrigues M, Lobo L, Medeira A, Sousa AB, Simao C et al. A novel mutation of the HNF1B gene associated with hypoplastic glomerulocystic kidney disease and neonatal renal failure: a case report and mutation update. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(7): e469.
13. Vasileiou G, Hoyer J, Thiel CT, Schaefer J, Zapke M, Krumbiegel M et al. Prenatal diagnosis of HNF1B-associated renal cysts: Is there a need to differentiate intragenic variants from 17q12 microdeletion syndrome? *Prenat Diagn.* 2019; 39(12): 1136-1147.
14. Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S et al. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23(9): 1119-1129.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.