

Enfermedad asociada a delección completa del gen *HNF1B*: caracterización fenotípica centrada en la patología psiquiátrica y del neurodesarrollo

Beatriz Redondo Navarro¹, Javier Lumbreras² y Leire Madariaga³

1. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo.

2. Unidad de Nefrología Infantil. Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Son Espases-Instituto de Investigación Sanitaria de les Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca.

3. Unidad de Nefrología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces-Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo.

RESUMEN

Las mutaciones del gen *HNF1B* (*hepatocyte nuclear factor-1-beta*) son una de las principales causas de anomalías congénitas renales, siendo estas la principal etiología de insuficiencia renal en la infancia. El espectro de afectación es amplio debido a la expresión temprana del gen en múltiples tejidos durante la organogénesis embrionaria. Junto a la afectación renal, con frecuencia aparece afectación endocrina, malformaciones genitourinarias y afectación hepática. En un número variable de pacientes que portan delecciones completas del gen aparecen también trastornos del aprendizaje y patología psiquiátrica en la infancia y edad adulta. La prevalencia exacta de cada componente de la enfermedad no se conoce. El objetivo de nuestro estudio fue la recogida de datos sociológicos, clínicos y analíticos de pacientes portadores de una delección completa del gen *HNF1B* a nivel nacional para describir la prevalencia de patrones clásicos de la enfermedad y de patología neuropsiquiátrica, así como alteraciones del desarrollo neurológico. Hemos encontrado una prevalencia mayor a la de la población general de trastornos psiquiátricos, y de retraso psicomotor y de la adquisición del lenguaje, así como retraso escolar en los pacientes pediátricos afectados, aunque de carácter leve. La presencia de hipertransaminasemia es la única variable fenotípica que ha mostrado correlación con el riesgo global de patología psiquiátrica y de retraso psicomotor en la infancia.

Palabras clave:

HNF1B, enfermedad renal, trastornos del neurodesarrollo.

Abreviaturas:

HNF1B: *Hepatocyte nuclear factor-1-beta*

MLPA: *Multiplex ligation-dependent probe amplification*

FGE: Filtración glomerular estimada

ERC: Enfermedad renal crónica

TEA: Trastorno del espectro autista

Correspondencia:

Email: bredondo@gmail.com

Recibido: 28/9/22. Aceptado: 10/10/22

INTRODUCCIÓN

El gen *HNF1B* (*hepatocyte nuclear factor-1-beta*), codifica un factor de transcripción expresado en epitelios polarizados del páncreas, riñones, hígado y tracto genitourinario durante su organogénesis, activando o reprimiendo la transcripción de otros genes diana. Se localiza en el segmento cromosómico 17q12, el cual sufre una alta sensibilidad de reordenamientos genómicos y delecciones completas debido a recombinaciones homólogas no alélicas¹.

En el ser humano las mutaciones patogénicas descritas son de dos tipos, con haploinsuficiencia del gen (heterocigosis simple) como consecuencia: delecciones completas o parciales (alrededor de un 50 % del total); o mutaciones puntuales distribuidas a lo largo de todo el gen. Asimismo, en torno a un 50 % de las mutaciones son *de novo*, frente a un 50 % de mutaciones heredadas². Por esto último, y por la expresividad muy variable, los antecedentes familiares son menos frecuentes que en otras enfermedades de herencia autosómica dominante.

La mayoría de los pacientes con una delección completa del gen sufren una pérdida de alrededor de 1,3 Mb en el cromosoma 17q12³, lo que incluye el gen completo *HNF1B*; es frecuente su referencia como síndrome de delección 17q12.

Las manifestaciones renales son las más frecuentes dentro del espectro de la enfermedad (displasia quística renal, hipoplasia o agenesia renal). A nivel extrarrenal, el espectro fenotípico incluye hipertransaminasemia asintomática, hipoplasia pancreática, diabetes *mellitus* de debut temprano, disfunción pancreática exocrina, malformaciones urológicas y genitales.

Aunque en un principio el locus 17q12 no se relacionó con retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual¹, pequeños reportes de casos indicaron una mayor presencia de discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista^{4,5}. Posteriormente, un estudio que analizó una gran cohorte con trastorno del espectro autista, retraso en el desarrollo o discapacidad intelectual grave mostró una prevalencia mayor a la esperada de una delección en 17q12, concluyendo que dicha delección confería un elevado riesgo de autismo y esquizofrenia⁶. También se sugería como hipótesis etiológica que la haploinsuficiencia de uno o más de los 14 genes adyacentes al *HNF1B* sería la causante del fenotipo neurológico. Otra hipótesis involucra interacciones complejas entre varios de los genes delecionados en la región 17q12, así como con otros factores de transcripción.

El objetivo principal de este trabajo es hacer una descripción completa del fenotipo clínico de una cohorte de pacientes con una delección completa del gen *HNF1B* diagnosticada previamente por indicación clínica (principalmente renal), incluyendo variables clínicas y sociales que permitan estimar la prevalencia de alteraciones del neurodesarrollo y patología neuropsiquiátrica, así como encontrar las variables predictivas de riesgo de su aparición.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 67 pacientes; de ellos, 33 habían sido diagnosticados en el Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Biocruces Bizkaia, y sus datos se recogieron contactando con el equipo médico responsable de los pacientes. El resto fue reclutado a través de una propuesta en un grupo colaborativo de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP). Se remitió una encuesta encriptada y pseudoanonimizada para la recogida de datos. Los pacientes debían presentar una delección completa del gen *HNF1B* determinada mediante MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), array-CGH (array de hibridación genómica comparada) o ambos. Se recogieron los motivos de indicación de estudio genético: anomalías renales prenatales o posnatales, diabetes, alteraciones electrolíticas o historia familiar. Se consideró paciente pediátrico a aquel <18 años, y paciente adulto ≥18 años.

De forma retrospectiva, se revisaron las historias clínicas de los pacientes en busca de datos clínicos, analíticos y sociales hasta abril de 2022. Se definió hipomagnesemia como magnesio en plasma <1,7 mg/dl, la necesidad de suplementos orales o ambos⁷. Se definió hiperuricemia como un valor en plasma >4,5 mg/dl en menores de 5 años; >5,1 mg/dl entre 5-10 años; >5,5 mg/dl entre 11-15 años; >6,5 mg/dl en varones de 16-18 años; >5,5 mg/dl en mujeres de 16-18 años; y en los adultos >6 mg/dl (mujeres) y >7 mg/dl (varones)⁸. La presencia de, al menos, dos determinaciones en rango anormal era necesaria para calificar ambas variables. La hipertransaminasemia se definió como la elevación por encima de dos veces del valor normal del laboratorio, y al menos en dos ocasiones⁹. La tasa de filtración glomerular estimada (FGe) se calculó mediante la ecuación de Schwartz modificada en el grupo pediátrico y mediante CKD-EPI en adultos. Se consideró para este estudio enfermedad renal crónica (ERC) aquel FGe inferior a 90 ml/min/1,73m²¹⁰. La definición de diabetes y prediabetes se hizo según la establecida por los criterios de la ADA de 2017¹¹. Se recogieron la existencia y tipo de alteraciones morfológicas renales, urogenitales, pancreáticas y oculares.

Asimismo, se recogió la existencia de alteraciones neurológicas y psiquiátricas en los pacientes reclutados en función de la información obtenida por el médico responsable o el colaborador en la encuesta. En los pacientes en edad escolar se recogió la existencia de retraso escolar o necesidades educativas especiales, así como de retraso del desarrollo psicomotor y de la adquisición del lenguaje. En los pacientes adultos se recogió el grado máximo de estudios alcanzado, y la adquisición de una vida autónoma y una vida laboral activa, frente a no haber trabajado nunca. La recogida de patología neurológica y psiquiátrica se hizo mediante preguntas con respuesta múltiple con opción a respuesta libre en caso de patologías no reflejadas en los ítems de respuesta múltiple. Se aunaron las enfermedades psiquiátricas y los trastornos de la personalidad en una misma variable de patología psiquiátrica.

Los datos se centralizaron y analizaron en una base de datos electrónica depositada en el IIS Biocruces Bizkaia. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Euskadi (CEIm-E).

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software R v. 4.0.1 (R Core Team 2020). En el caso de variables cualitativas, se muestran las frecuencias de cada una de sus categorías y el porcentaje que representa, mientras que en el caso de variables cuantitativas se muestra la media y desviación estándar si su distribución es normal, o la mediana y el rango intercuartílico si no seguía una distribución normal (para determinarlo, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilks). Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de las variables cualitativas. En las variables cuantitativas de distribución normal se utilizó el t-test, y en las de distribución no normal se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis (significación estadística con p-valor <0,05).

Aquellas variables con un p-valor $\leq 0,15$ en los modelos de regresión logística univariantes se utilizaron en el modelo de regresión logística multivariante, que se ajustó de la siguiente manera: comprobación de la colinealidad entre las variables independientes mediante la correlación de Spearman y el coeficiente VIF, eliminación de las variables independientes, una por una, hasta obtener un modelo donde todas fueron significativas, prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y área bajo la curva ROC.

RESULTADOS: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA COHORTE

Se reclutó a un total de 67 pacientes para el estudio. Las características demográficas y genéticas se describen en la tabla I.

Tabla I. Características basales de la cohorte.

N	67 PACIENTES
Pediátricos/adultos (n (%))	41 (61,2 %) / 26 (38,8 %)
Sexo (varones)	63,4 %
Tipo de mutación (%)	De novo (64,1 %) Heredada (12,8 %) Sin estudio de segregación (23,1 %)
Técnica empleada en el análisis genético (%)	MLPA (69,2 %) Array-CGH (30,8 %)
Edad (mediana y rango)	14,5 años (0-66,0)
Pediátricos (media \pm DE)	9,9 \pm 4,6 años
Adultos (media \pm DE)	33,4 \pm 14,5 años

MLPA, *Multiplex ligation-dependent probe amplification*; Array-CGH, array de hibridación genómica comparada.

Tabla II. Características fenotípicas de la cohorte.

	TOTAL	PEDIÁTRICOS	ADULTOS	P-VALOR
ERC (n (%))	27/61 (44,3 %)	16/39 (41,0 %)	11/22 (50,0 %)	0,68
Estadio de FGe	61	39	21	
1	34 (55,7 %)	23 (59,0 %)	11 (50,0 %)	0,27
2	21 (34,5 %)	14 (35,9 %)	7 (31,8 %)	
3	1 (1,6 %)	1 (2,6 %)	0	
4	3 (4,9 %)	1 (2,6 %)	2 (9,1 %)	
5	2 (3,3 %)	0	1 (9,1 %)	
Alteraciones renales	63/65 (96,9 %)	40/40 (100 %)	23/25 (92,0 %)	0,14
Atrofia/agenesia renal	8/66 (11,9 %)	6/41 (14,6 %)	2/25 (8,0 %)	0,70
Displasia quística	49/66 (73,1 %)	35/41 (85,4 %)	14/25 (56,0 %)	0,02
Hipercogenicidad	22/66 (32,8 %)	18/41 (43,9 %)	4/25 (16,0 %)	0,04
Hipomagnesemia	37/60 (61,7 %)	22/39 (56,4 %)	15/21 (71,4 %)	0,39
Hiperuricemia	24/63 (38,1 %)	17/40 (42,5 %)	7/23 (30,4 %)	0,5
Alteraciones de los HC	25/64 (39,1 %)	9/41 (22,0 %)	16/23 (64,0 %)	<0,01
Hipertransaminasemia	21/62 (33,9 %)	9/39 (23,1 %)	12/23 (52,2 %)	0,04
Alteraciones pancreáticas	9/62 (14,5 %)	3/38 (7,9 %)	6/24 (25,0 %)	0,08
Alteraciones genitales	18/60 (30,0 %)	10/38 (26,3 %)	8/22 (36,4 %)	0,60
Alteraciones urológicas	19/62 (30,6 %)	10/38 (26,3 %)	9/24 (37,5 %)	0,52
Alteraciones oculares	6/59 (10,2 %)	5/38 (13,2 %)	1/21 (4,8 %)	0,41

ERC, enfermedad renal crónica.

Características clínicas

La descripción completa del fenotipo de la enfermedad y la comparación entre subgrupos de edad se refleja en la tabla II.

Entre los 19 casos de alteraciones morfológicas urológicas (30,6 %) encontramos 3 casos de pelvis extrarrenal (uni o bilateral), 5 casos de ectasia piélica, 4 casos de hidronefrosis, 4 casos de estenosis de la unión pieloureteral o ureterales, 2 casos de reflujo vesicoureteral y una persistencia del uraco, así como 2 casos de nefrocalcinosis medular.

Nueve pacientes (14,5 %) mostraban alteraciones pancreáticas en forma de agenesia/atrofia de cuerpo y cola; 18 pacientes (30 %) mostraron alteraciones genitales (3 casos de útero bicorne, 3 casos de quistes epididimarios, 6 casos de criptorquidia, 2 casos de hipospadias, 2 casos de testes en ascensor, 1 caso de siringocele y 1 caso de duplicidad uretral). En las alteraciones oculares (6/59, 10,2 %) encontramos 2 casos de estrabismo, 1 caso de ambliopía unilateral, 2 casos de miopía, 1 caso de ptosis palpebral y 2 casos de hipermetropía. En casos puntuales en los que se han reportado otras alteraciones corporales se describen 2 casos de facies estrecha, 1 caso de atresia biliar con necesidad de trasplante hepático y 1 caso de atresia anal.

Alteraciones en el neurodesarrollo

Las variables de retraso psicomotor y de la adquisición del lenguaje no se pudieron obtener en la mayoría de los pacientes adultos. Por esta razón se eligieron unas variables que denotasen un grado de desarrollo mínimo en el

grupo adulto: tener antecedente de haber trabajado, ser autónomo en la vida diaria y el grado de estudios máximo. En los sujetos en edad adulta de los que se pudo obtener estos datos, un 30 % (6/20) no habían trabajado nunca y un 38,1 % (8/21) no eran autónomos. En cuanto a grado de estudios alcanzado, 13,6 % (3/22) no había completado estudios básicos (hasta la Educación Secundaria Obligatoria), 40,9 % (9/22) poseía estudios de educación obligatoria, 31,8 % (7/22) había completado el Bachillerato o un grado medio, y 13,6 % (3/22) poseía estudios universitarios.

En el grupo pediátrico, el 22,2 % (8/36 pacientes con datos disponibles) precisaba apoyo escolar o llevaba retraso en el desarrollo normal de los cursos escolares; el 25,6 % (10/39) tenía antecedentes de retraso psicomotor global; y el 30,8 % (12/39), antecedentes de retraso en la adquisición del lenguaje.

Prevalencia de patología neurogénica y psiquiátrica

La distribución de la prevalencia de ambas patologías y la comparación entre grupos de edad se describe en la tabla III.

Tabla III. Distribución de patología neurológica y psiquiátrica según grupos de edad.

	TOTAL	PEDIÁTRICOS	ADULTOS	P-VALOR
PATOLOGÍA PSQUIÁTRICA	20/63 (31,7 %)	13/41 (31,7 %)	7/23 (30,4 %)	1
PATOLOGÍA NEUROLÓGICA	3/60 (5,0 %)	3/39 (7,7 %)	0	0,55

Tabla IV. Distribución de las variables fenotípicas en el modelo de regresión logística de patología psiquiátrica.

	OR (INTERVALO DE CONFIANZA)	P-VALOR
ERC	1,49 (0,47-4,79)	0,68
Hipomagnesemia	1,46 (0,46-5,02)	0,71
Hiperuricemia	1,39 (0,44-4,34)	0,76
Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono	0,8 (0,24-2,53)	0,92
Hipertransaminasemia	3,29 (1,01-11,10)	0,08
Alteraciones pancreáticas	1,64 (0,28-7,94)	0,68
Alteraciones genitales	1,48 (0,41-5,05)	0,54
Alteraciones renales	0,4 (0,01-16,30)	0,50
Alteraciones urológicas	0,65 (0,16-2,29)	0,71
Alteraciones oculares	1,39 (0,16-8,48)	0,66

ERC, enfermedad renal crónica.

Los casos de patología neurológica comprendían únicamente 1 caso de temblor mioclónico de miembros superiores, 1 caso de discalculia y 1 caso de hipotonía global leve.

Entre los pacientes con afectación psiquiátrica del grupo adulto, encontramos 3 casos de trastorno ansioso-depresivo, 1 caso de trastorno del espectro autista (TEA) y 3 casos de trastornos de la personalidad-comportamiento no especificados.

En el grupo pediátrico, la distribución comprendió 1 caso de trastorno ansioso-depresivo, 6 casos de trastornos de la personalidad (2 casos de trastorno disocial desafiante oposicionista, 2 casos de trastorno agresivo de la personalidad y 2 casos no especificados) y 6 casos de TEA, conllevando una prevalencia entre la cohorte pediátrica de un 14,6 % y de la cohorte global del 11,1 % de este trastorno.

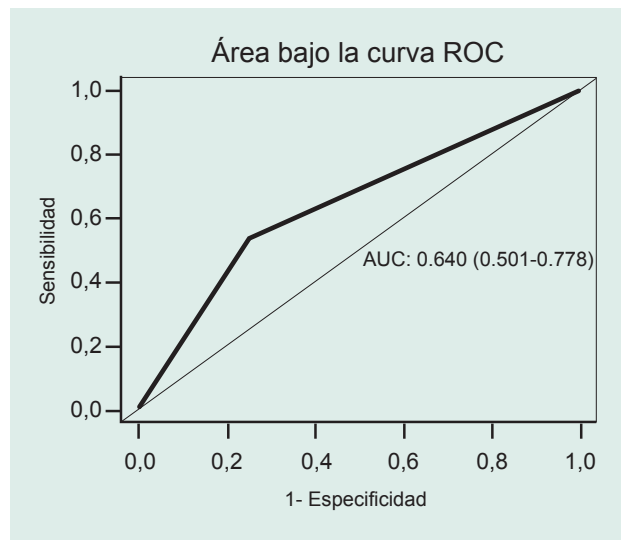
Modelos predictivos de afectación del neurodesarrollo y patología psiquiátrica

Se seleccionaron variables del fenotipo clínico clásico en busca de su valor como predictor de aparición de alteraciones del neurodesarrollo y de patología neuropsiquiátrica.

Los resultados del modelo de regresión logística de la variable patología psiquiátrica se muestran en la tabla IV.

La única variable que, de manera independiente, obtuvo un p-valor $\leq 0,15$ fue la hipertransaminasemia. En el modelo de regresión logística, la hipertransaminasemia mantuvo la significación estadística (OR 3,37, IC 1,05-11,20, $p = 0,04$) con un área bajo la curva (AUC) de 0,640 (IC 95 % 0,501-0,778), y con una precisión diagnóstica aceptable (Figura I).

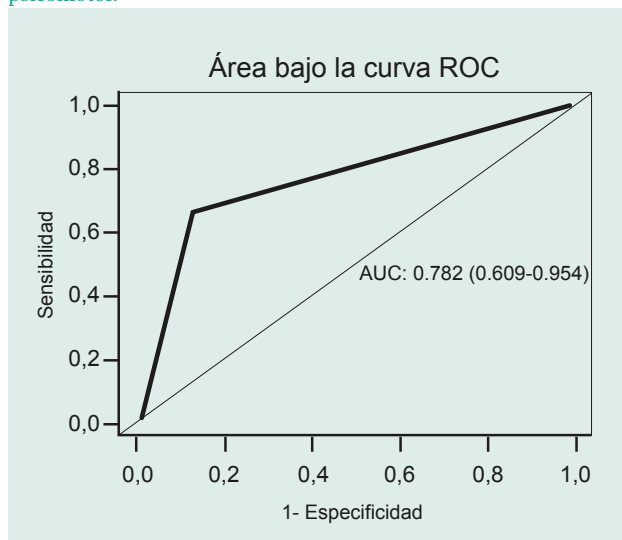
Figura I. Área bajo la curva del modelo predictivo de patología psiquiátrica.



Ninguna de las variables resultó estadísticamente significativa a fin de poder obtener un modelo predictivo para la presencia de patología neurológica ni de autonomía del paciente.

En el modelo predictivo de retraso psicomotor, únicamente detallado en el grupo pediátrico, la única variable significativa fue de nuevo la hipertransaminasemia (OR 15, IC 2,58-11,7, $p < 0,01$), manteniendo su significación en el modelo de regresión con una OR 17,3 (IC 3,09-13,00, $p < 0,01$) y con una precisión diagnóstica buena (AUC = 0,782, IC 95 % 0,609-0,954, Figura II).

Figura II. Área bajo la curva del modelo predictivo de retraso psicomotor.



DISCUSIÓN

La prevalencia global de enfermedad renal crónica en nuestra cohorte ha sido de un 44,3 %, con una distribución similar entre ambos grupos de edad; mientras que las cohortes de adultos muestran una prevalencia de ERC del 85,7-92,0 %^{2,12,13}, la cohorte pediátrica de Okorn *et al.* muestra una prevalencia del 42 %¹⁴. La definición de ERC en estos estudios ha sido la misma que en el nuestro, por lo que atribuimos esta diferencia a la metodología de detección de los casos en este estudio y a la diferencia de edad entre cohortes.

La prevalencia global de hiperuricemia en estos trabajos fue de 19,4-79,0 %^{12,14}, y de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de 29-60 % en pacientes adultos^{2,3,12,13} y de 8 % en pacientes pediátricos¹⁴, ambas similares a lo hallado en nuestro estudio. La presencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y la hipertransaminasemia predominan en la edad adulta, probablemente por la agregación de factores ambientales con el tiempo de evolución de la patología. No hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia de hipomagnesemia por edades con una prevalencia de 56,4 %, en consonancia con la propuesta de que la hipomagnesemia está infradiagnosticada en los niños con mutaciones en el gen *HNF1B*¹⁵.

Los resultados de nuestro estudio muestran una mayor prevalencia de patología psiquiátrica en todo el espectro de edad, frente al 10,8 % de la población general adulta y el 1 % de la población infantil¹⁶. Este mismo informe también reporta una prevalencia del 0,6 % de trastornos del espectro autista en niños de 3-14 años, inferior a la hallada en nuestro estudio. Ambos problemas son susceptibles de tener una evaluación temprana y continuada para establecer estrategias de apoyo que limiten su impacto en el desarrollo personal y la calidad de vida de los pacientes.

Según nuestro conocimiento, este estudio es el único en el que se analizan las variables en busca de modelos predictivos de patología psiquiátrica en este tipo de pacientes. Encontramos como única variable predictiva la existencia de hipertransaminasemia. Esta fue también la única predictiva de retraso psicomotor en el grupo pediátrico, con una precisión diagnóstica destacable en este caso. No hemos encontrado reportes similares en la literatura a este respecto, ni tampoco una explicación biológica del hallazgo. La toma de medicación psicótropa que tenga entre sus efectos adversos la hipertransaminasemia podría justificar que esta variable esté relacionada con la patología psiquiátrica, pero no explica su papel predictivo de retraso psicomotor, pues no es frecuente la necesidad de medicación dirigida en esta situación. Comparar la prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con mutaciones puntuales del gen y la hallada en nuestra cohorte de pacientes con delección completa podría orientar a un origen distinto de la haploinsuficiencia del gen, similar a la sospecha de que la afectación de genes contiguos al *HNF1B* es la que favorece la aparición de patología neuropsiquiátrica. En caso de que se confirme en estudios posteriores la capacidad de la hipertransaminasemia como predictora de retraso psicomotor o patología psiquiátrica, su análisis rutinario podría ser una herramienta útil en la detección temprana de pacientes susceptibles.

La prevalencia y gravedad de la patología psiquiátrica reportada en estudios previos ha variado según el origen de la cohorte analizada. Moreno-De-Luca *et al.* describen un alto riesgo de autismo y esquizofrenia asociado a la delección 17q12⁶. Estudios posteriores de cohortes con estudios genéticos de indicación clínica o de cohortes nacionales arrojan resultados distintos en cuanto a prevalencia y gravedad. Clissold *et al.* comunican una tasa de alteraciones neuropsiquiátricas del 40 % de los pacientes con delecciones (definidas como la presencia tanto de trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad o dificultades del aprendizaje con necesidad de apoyo especial educativo)¹⁷. Dubois-Laforgue *et al.* describen una prevalencia del 14 % de discapacidad intelectual en pacientes afectados de diabetes asociada a mutación del *HNF1B*, sin diferencias estadísticamente significativas entre los portadores de mutaciones puntuales y delecciones completas¹⁸. Rasmussen *et al.* reportan una prevalencia muy elevada de retraso en la adquisición del lenguaje (88 %), de trastornos del aprendizaje (78 %) y de retraso psicomotor (57 %) en su registro nacional de pacientes con alteraciones genéticas identificadas¹⁹. Por último, Laliève *et al.*, en una cohorte de pacientes pediátricos del registro nacional francés de anomalías renales asociadas a mutaciones del gen *HNF1B*, utilizaron

el desempeño escolar como un marcador subrogado de patología psiquiátrica o del neurodesarrollo de gravedad suficiente; describen una proporción de pacientes portadores de delección completa con necesidades educativas especiales del 12,7 % (15,9 % en pacientes mayores de 6 años), significativamente mayor que la de la población pediátrica general (1,2 %)²⁰.

La diferente prevalencia de la patología psiquiátrica publicada podría explicarse por los criterios de selección, pero también por la diferente edad de las cohortes (9,4 años de mediana en el estudio de Laliève *et al.*²⁰, 15,5 años en el estudio de Clissold *et al.*¹⁷ y 46 años en el de Dubois-Laforgue *et al.*¹⁸), ya que aumenta con el tiempo. Sin embargo, en nuestro estudio la edad no es un factor determinante en el riesgo de aparición de patología psiquiátrica. Se deberían investigar otros factores, como el grado de afectación de los genes contiguos en la delección del gen *HNF1B*.

Cabe destacar algunas limitaciones de nuestro estudio. La mayoría de los pacientes procedía de servicios o unidades de Nefrología y Nefrología Pediátrica, por lo cual la tasa de afectación renal es tan elevada (prácticamente un 50 % de los pacientes tienen un FGe <90 ml/min/1,73m²). Además, el carácter retrospectivo del estudio ha impedido que dispongamos de un cribado neuropsicológico sistemático de todos los pacientes, por lo que aquellos con trastornos más leves pueden haber pasado desapercibidos, infraestimándose la prevalencia. Sin embargo, como ya hicieron Laliève *et al.*²⁰, hemos utilizado variables restrictivas que permitiesen identificar pacientes suficientemente afectados como para alterar su desempeño educativo y su grado de autonomía. Se necesitan estudios prospectivos que incluyan datos de todos los pacientes afectados de este tipo de mutación, con una evaluación inicial y un seguimiento dirigido al desarrollo neuropsicológico. Finalmente, no hemos analizado la correlación entre el tamaño de la delección y el riesgo de patología psiquiátrica y del neurodesarrollo porque la mayoría de los pacientes carecen de estudio de array-CGH.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, los pacientes afectados de delecciones completas del gen *HNF1B* tienen una elevada tasa de enfermedad renal crónica, anomalías electrolíticas y de alteraciones endocrinológicas, mayor en la edad adulta, similar a la presentada en estudios previos. También presentan una mayor prevalencia que la población general de patología psiquiátrica, particularmente de trastornos del espectro autista, independientemente de la edad. La tasa de dificultades escolares en los pacientes pediátricos afectados es mayor que en la población pediátrica general, sobre todo en la adquisición del lenguaje. Estos hallazgos sugieren que los pacientes pediátricos afectados se beneficiarían de una evaluación temprana del desarrollo psicomotor y del lenguaje para establecer estrategias de apoyo y prevención a fin de evitar el riesgo de falta de

autonomía en la edad adulta. La hipertransaminasemia, predictiva de patología psiquiátrica y de retraso psicomotor en nuestro estudio, podría ser un marcador útil para detectar precozmente a estos pacientes.

Agradecimientos

A Alejandro García Castaño y Sara Gómez Conde por la realización de los estudios en el Laboratorio de Genética del Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo. A todos los miembros de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica y del grupo colaborativo PEDIANEF que han contribuido a través de su participación en la encuesta: Guillermo Alcalde, Laura Alegre Zahonero, José Luis Badía, Elizabeth Canllavi, M.ª Jesús Chueca, Jaume Enjuanes, Mar Espino, M.ª Ángeles Fernández Maseda, Marta Ferrer Lozano, Juan José Gorgojo, María Herrero Goñi, Juan Cruz Len, Pablo Manzanera, Gregorio de la Mata, Inmaculada Olmedo, Flor Ángel Ordóñez, Pedro Pines, M.ª del Mar Román, M.ª Isabel Ruiz Llanes, Amaia Sainz, Andrea Sánchez Domínguez, Mercedes Ubetagoiena, Carmen Vicente Calderón y Alejandro Zarauza.

Conflicto de intereses

El presente trabajo ha sido parcialmente financiado, en la realización de estudios genéticos de laboratorio, por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco [beca número 2019111052 y 2014111064].

Bibliografía

1. Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, et al. Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2007;81(5):1057-1069. doi:10.1086/522591.
2. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* 2011;80(7):768-776. doi:10.1038/ki.2011.225.
3. Edghill EL, Oram RA, Owens M, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 gene deletions - A common cause of renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(2):627-635. doi:10.1093/ndt/gfm603.
4. Nagamani SCS, Erez A, Shen J, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(3):278-284. doi:10.1038/ejhg.2009.174.
5. Loirat C, Bellanné-Chantelot C, Husson I, Deschênes G, Guignon V, Chabane N. Autism in three patients with cystic or hyperechogenic kidneys and chromosome 17q12 deletion. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3430-3433. doi:10.1093/ndt/gfq380.
6. Moreno-De-Luca D, Mülle JG, Kaminsky EB, et al. Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2010;87(5):618-630. doi:10.1016/j.ajhg.2010.10.004.
7. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257-1272. doi:10.2215/CJN.09750913.
8. Kubota M. Hyperuricemia in Children and Adolescents: Present Knowledge and Future Directions. *J Nutr Metab.* 2019;2019(3480718). doi:10.1155/2019/3480718.
9. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem.* 2000;46(12):2050-2068. doi:10.1093/clinchem/46.12.2050.
10. Willis K, Cheung M, Slifer S. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1). doi:10.3182/20140824-6-za-1003.01333.
11. Shubrook J, Butts A, Chamberlain JJ, et al. Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes.* 2017;35(1):5-26. doi:10.2337/cd16-0067.
12. Nagano C, Morisada N, Nozu K, et al. Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(9):1119-1129. doi:10.1007/s10157-019-01747-0.
13. Lim SH, Kim JH, Han KH, et al. Genotype and phenotype analyses in pediatric patients with HNF1B mutations. *J Clin Med.* 2020;9(7):1-11. doi:10.3390/JCM9072320.
14. Okorn C, Goertz A, Vester U, et al. HNF1B nephropathy has a slow-progressive phenotype in childhood—with the exception of very early onset cases: results of the German Multicenter HNF1B Childhood Registry. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):1065-1075. doi:10.1007/s00467-018-4188-8.
15. Kołbuc M, Leśmeier L, Salamon-Słowska D, et al. Hypomagnesemia is underestimated in children with HNF1B mutations. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(10):1877-1886. doi:10.1007/s00467-020-04576-6/
16. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud España 2017. Informe Monográfico de Salud Mental.; 2017 . https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/SALUD_MENTAL.pdf
17. Clissold RL, Shaw-Smith C, Turnpenny P, et al. Chromosome 17q12 microdeletions but not intragenic HNF1B mutations link developmental kidney disease and psychiatric disorder. *Kidney Int.* 2016;90(1):203-211. doi:10.1016/j.kint.2016.03.027.
18. Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Charles P, et al. Intellectual disability in patients with MODY due to hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects. *Diabetes Metab.* 2017;43(1):89-92. doi:10.1016/j.diabet.2016.10.003.
19. Rasmussen M, Vestergaard EM, Graakjaer J, et al. 17q12 deletion and duplication syndrome in Denmark—A clinical cohort of 38 patients and review of the literature. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170(11):2934-2942. doi:10.1002/ajmg.a.37848.
20. Laliève F, Decramer S, Heidet L, et al. School level of children carrying a HNF1B variant or a deletion. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(1):56-63. doi:10.1038/s41431-019-0490-6.