



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL
AUTOSÓMICA DOMINANTE**

Nadia Ayasreh Fierro

Abril 2017

NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

Tesis presentada por:

Nadia Ayasreh Fierro

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina – Facultad de Medicina
Universidad Autònoma de Barcelona



Dra. Roser Torra Balcells
Directora de la tesis

Dra. Elisabet Ars Criach
Directora de la tesis

Dr. Salvador Benito Valles
Tutor de la tesis

Nadia Ayasreh Fierro
Doctoranda
Barcelona, abril 2017

AGRADECIMIENTOS

Desde el momento que una se inscribe en el programa de doctorado hasta que se sienta a escribir los agradecimientos, han pasado muchos meses, muchos momentos, algunos buenos y otros no tanto. ¡Y quien dijo que hacerse doctor fuera fácil! Y cuando miras atrás y piensas en la gente que en alguno momento u otro ha estado allí, dando ánimos, aportando algún granito de arena a este proyecto personal... te das cuenta de la cantidad de agradecimientos que deberías de dar.

A mis dos tutoras, Roser y Elisabet, por su sabiduría, por su experiencia y su apoyo. **Roser**, casi una mare per mi, perquè des de que vaig acabar la residència, vas saber veure en mi alguna cosa especial, i has confiat en mi per poder treballar juntes i portar a terme idees i projectes. Què bé que ho vam passar a Zurich, mai m'oblidaré els carrers nadalencs entre conferències de malalties renals hereditàries. Gràcies! I **Elisabet**, gràcies per la teva experiència, pels teus bons criteris i per ensenyar-me una mica de genètica, ha estat un plaer tenir-te com a directora de tesis.

A las compañeras del laboratorio de genética, en especial a Gemma, Patricia y Laura. **Gemma**, gràcies pels teus consells i per haver estat la meva ma dreta a l'altre banda del carrer Cartagena. **Patricia**, **Laura**, cuanta faena que os he dado! Muchas gracias. I a la resta de companyes del laboratori, gràcies per compartir riures i fer que la feina resulti divertida.

A mis compañeros de despacho, Jordi, Montse y lara, por su apoyo y ánimos. **lara**, mi amiga de risas y lágrimas te echaré mucho de menos, espero pronto estar trabajando juntas. **Jordi**, gràcies per les tertúlies al despatx, pel bon rotllo i per acollir-me tan bé al despatx de DER. **Montse**, gracias por tus consejos y tu sabiduría.

Al resto de **compañeros del servicio** que de una manera u otra han estado presentes durante este periodo. En especial a **José Ballarín**, es de agradecer tener un jefe tan cercano y humano. El trabajo con buena compañía es mucho más agradable. ¡Gracias a todos los compañeros del servicio!

Y a mi amiga **Susa**, amiga desde que nos conocimos en la Puigvert, sus ánimos y sus palabras. Y **Maitane**, mi co-R, que aunque desde la distancia, es mi apoyo telefónico cuando las cosas se ponen grises.

A otros **compañeras/os de la Fundación**, enfermeras/os y auxiliares, muchos de ellos amigos, porque trabajar con buena gente y alegría, te hace trabajar y ser más feliz.

A **Ricard** por su ayuda en la búsqueda de artículos y a los compañeros de archivos por su buena predisposición. A **Nuria Viñolas** por su ayuda en muchos momentos.

A los estadísticos. A **Ignasi Guix** por su ayuda inicial, y a **Oliver Valero**, por su ayuda posterior y su buena predisposición.

A los profesionales de **otros centros médicos** que han facilitado muestras de pacientes e información clínica. A los **pacientes** por haber colaborado en la obtención de muestras y de datos clínicos. Muchas gracias a todos.

Al meu estimat **Jordi**, el meu recolzament diari des de que ens vàrem conèixer, amb qui he compartit i compartiré viatges, muntanyes i vida. Perquè *“lo mejor de nuestras vidas aúnestá por ocurrir”*! Perquè també sempre has estat a prop de la meva vida laboral, al final de la carrera, del MIR, d’adjunta i ara com a doctoranda. T’estimo molt!

Y a mí queridísima familia, mis padres, mis hermanos. Gracias por los abrazos, los ánimos, vuestro apoyo. **Meri**, desde la distancia, sé que también me has dado ánimos y espero pronto poderte dar un fuerte abrazo. **Sàlem**, eres increíble, cada día me sorprendes más, te deseo lo mejor. Mis queridos **padres**, pobres, cuanto sufrís por los hijos, pero espero que también disfrutéis de las alegrías que os hemos dado y las que nos quedan por daros. ¡Os quiero mucho!

Y al resto de **mi familia**, abuelos, tíos, primos, todos me habéis dado ánimos. ¡Gracias!

Y al resto de **familia política**, en especial a la meva sogre **Carme**, pels seus ànims i perquè sé que m’estima molt!

Y por supuesto a mis **amigos**, mis compañeras de la Universidad, aunque cada una ha ido haciendo su camino, la amistad perdura y perdurará. ¡Os deseo lo mejor a todas!

A al resto de mis amigos, del barrio, de los viajes, de las salidas a la montaña, de Coneguem el Món, de los entrenamientos... porque todos han tenido palabras de apoyo y ánimos en muchos momentos. ¡Gracias también!

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Generalidades	11
2. Enfermedades renales hereditarias	12
2.1 Patrones de herencia	12
2.2 Clasificación de las enfermedades renales hereditarias.....	13
2.3 Diagnóstico genético	15
2.4 Consejo genético	17
3. Nefropatía tubulointersticial crónica	20
3.1 Generalidades	20
3.2 Presentación clínica.....	21
3.3 Causas de NTIC secundaria	22
4. Nefropatía tubulointersticial crónica de origen genético	26
4.1 Nefronoptosis.....	26
4.2 Nefropatía tubulointersticial crónica autosómica dominante.....	29
4.2.1 Generalidades.....	29
4.2.2 Terminología.....	30
4.2.3 NTAD causada mutaciones en el gen <i>UMOD</i>	30
4.2.4 NTAD causada por mutaciones en el gen <i>MUC1</i>	37
4.2.5 NTAD causada por mutaciones en el gen <i>HNF1B</i>	42
4.2.6 NTAD causada por mutaciones en el gen <i>REN</i>	47
II. OBJETIVOS	51
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
1. Diseño del estudio	57
2. Pacientes	59
3. Variables analizadas	60
4. Estudio genético	61

5. Análisis estadístico	63
6. Aspectos éticos	65
IV. RESULTADOS	67
1. Cohorte de pacientes con sospecha de NTIC	69
2. Familias con clínica sugestiva de NTAD	70
3. Familias con mutación en el gen <i>UMOD</i> y <i>MUC1</i>	73
4. Características clínicas de los pacientes en función del gen causante de la NTAD.....	74
4.1 Características ecográficas e histológicas	76
4.2 Supervivencia renal	76
4.3 Variabilidad de la evolución de la ERC entre familias	77
4.4 Análisis de evolución del filtrado glomerular.....	79
5. Pacientes con NTIC de causa no filiada y sin antecedentes familiares	80
V. DISCUSIÓN	81
1. Cohorte de pacientes con sospecha de NTIC	83
2. Familias con clínica sugestiva de NTAD.....	84
3. Análisis genético de las familias sugestivas de NTAD.....	86
4. Familias con mutación en el gen <i>UMOD</i> y en el gen <i>MUC1</i>	88
4.1 Características clínicas.....	88
4.2 Supervivencia renal y variabilidad clínica	89
4.3 Evolución del filtrado glomerular.....	91
5. Pacientes con NTIC de causa no filiada y sin antecedentes familiares	93
6. Algoritmo de diagnóstico genético ante pacientes con sospecha de NTAD.....	93
7. Limitaciones del trabajo	95
8. Perspectivas de futuro	96
VI. CONCLUSIONES	97
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	101
VIII. ANEXOS	113
Anexo A.	115
Anexo B.	117

ABREVIATURAS

AD	Autosómico dominante
ADTKD	AutosomalTubulointerstitialKidneyDisease
AINES	Antiinflamatorios No Esteroideos
AR	Autosómicorecesivo
CAKUT	Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract
DM	Diabetes Mellitus
EQM	Enfermedad Medular Quística
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCT	Enfermedad Renal Crónica Terminal
ERH	Enfermedades Renales Hereditarias
FGe	Filtrado Glomerular Estimado
FIAT	Fibrosi y Atrofia Tubular
HFJ	Hiperuricemia Familiar Juvenil
HTA	Hipertensión Arterial
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MLPA	Multiplex Ligation Probe Amplification
MODY	Madurity Onset Diabetes of the Youth
NAE	Nefroangioesclerosis
NTAD	Nefropatía Túbulointerstitial Autosómica Dominante
NTIC	Nefropatía Tubulointerstitial Crónica
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PFH	Pruebas de función hepática
PQRAD	Poliquistosis Renal Autosómica Dominante
QMPSF	Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments
SRAA	Sistema Renina-angiotensina-aldosterona
TINU	Nefritis Tubulointerstitial con Uveítis
TRS	Tratamiento Renal Sustitutivo
VNTR	Variable NumberTandemRepeats

I. INTRODUCCIÓN

I. Introducción

1. Generalidades

Se denomina enfermedad renal crónica (ERC) a la pérdida progresiva del filtrado glomerular y/o alteraciones estructurales del riñón. Independientemente de la noxa inicial, la progresión de la enfermedad renal está relacionada con el aumento progresivo de la fibrosis y atrofia tubular (FIAT), y es, por lo tanto, el mayor parámetro de progresión que tenemos en la patología renal^{(1),(2)}.

La nefropatía tubulointersticial crónica (NTIC) engloba el conjunto de enfermedades que afectan de forma predominante al túbulo e intersticio del riñón. Son muchas las causas que pueden conllevar una lesión crónica en esta estructura y son de forma característica de lenta evolución y con escasa expresividad tanto clínica, analítica como histológica. La etiología de la NTIC es muy amplia, pero hay un gran grupo de pacientes en el que la causa de la enfermedad no es tan evidente y que de forma progresiva también van perdiendo función renal. Este grupo de pacientes se engloban generalmente en el término de NTIC no filiada. Una de las causas, probablemente poco frecuente, es la causa genética⁽²⁾. Se han descrito hasta la actualidad diversos genes implicados en esta nefropatía y las nuevas herramientas de genética molecular están permitiendo el avance en el diagnóstico de muchas nefropatías tubulointersticiales, sobre todo en los casos con antecedentes familiares, que hasta ahora quedaban etiquetadas como no filiadas⁽²⁾. A pesar de esto, muchas quedan sin filiar con la consiguiente incertidumbre en cuanto a evolución y riesgo de recurrencia en la familia. Por otra parte, la mayoría de casos no tienen antecedentes familiares y no están asociados a ninguna de las causas mencionadas, siendo su etiología de origen desconocido.

Actualmente, se engloba en el término nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD) o *AutosomalTubulointerstitialKidneyDisease* en inglés (ADTKD), a la nefropatía causada por mutación en alguno de los cuatro genes que codifican para la uromodulina (*UMOD*), el factor nuclear hepatocítico-b (*HNF1B*), la renina (*REN*) y a la mucina-1 (*MUC1*), respectivamente⁽³⁾.

A pesar de los avances en la genética, aún quedan muchas nefropatías intersticiales crónicas sin filiar. La gran variabilidad clínica entre pacientes, la escasa casuística y la penetrancia incompleta que presentan pacientes con mutaciones en algunos de estos genes, hace que la presentación clínica en muchos casos se aleje del fenotipo clásico descrito, por lo que puede que el espectro clínico de estas entidades sea mucho más amplio de lo descrito hasta la fecha.

2. Enfermedades renales hereditarias

Las enfermedades renales hereditarias (ERH) son un grupo heterogéneo de nefropatías, formado por más de 150 enfermedades⁽⁴⁾. La prevalencia en Europa y Estados Unidos es de aproximadamente 60-80 casos por 100.000 habitantes⁽⁴⁾. Constituyen entre el 10 y el 15% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo (TRS)⁽⁵⁾, y representa la quinta causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT), después de la diabetes, la hipertensión, las glomerulonefritis y la pielonefritis⁽⁴⁾.

Desde la década de los 80, la investigación en el campo de la genética ha permitido un gran avance en el conocimiento de las bases moleculares de muchas nefropatías hereditarias⁽⁶⁾. Actualmente gracias a las nuevas técnicas de secuenciación masiva y un mayor conocimiento por parte de los profesionales, se está incrementando el diagnóstico genético de nefropatías familiares que hasta hace poco se etiquetaban como no filiadas⁽⁷⁾.

Dentro de las ERH, la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es sin duda la que representa una mayor prevalencia (es causa de nefropatía en el 10% de los pacientes en TRS en nuestro entorno⁽⁸⁾) y donde se centran más las líneas de investigación para la identificación de dianas terapéuticas. El resto de ERH se consideran raras, debido a su baja prevalencia, es decir, que afectan a menos de una persona de cada 2000, según criterios europeos^{(4),(9)}.

2.1 Patrones de herencia

Las enfermedades genéticas pueden ser debidas a la mutación en un solo gen (herencia monogénica) con un patrón de herencia explicable por modelos mendelianos, o bien pueden ser debidas a la mutación de diferentes genes proporcionando un riesgo genético o predisposición individual al desarrollo de la enfermedad, que sólo se manifiesta en ciertas

condiciones ambientales (enfermedades multifactoriales o complejas)⁽¹⁰⁾. Las enfermedades monogénicas pueden seguir tres tipos de herencia⁽¹⁰⁾:

- Patrón de herencia autosómico dominante. El gen implicado se encuentra localizado en uno de los 22 pares de autosomas. La mutación en uno de los alelos es suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Característicamente el patrón de herencia es vertical. Cada individuo afectado tiene un 50% de probabilidades de transmitirlo a la descendencia y la enfermedad no salta generaciones.
- Patrón de herencia autosómico recesivo. El gen implicado se encuentra localizado en uno de los 22 pares de autosomas. Es necesaria la presencia de la mutación en los dos alelos para el desarrollo de la enfermedad. Los padres de los pacientes afectados son portadores (heterocigotos), generalmente asintomáticos, por lo que clásicamente se habla de transmisión horizontal. La probabilidad de tener un hijo enfermo es del 25%. Es frecuente la existencia de consanguinidad entre las familias con enfermedades con este patrón de herencia.
- Patrón de herencia ligado al cromosoma X. El gen implicado se encuentra localizado en el cromosoma X. En las enfermedades con este patrón de herencia las mujeres padecen una enfermedad de gravedad muy variable en función de la inactivación del cromosoma X o lionización.

2.2 Clasificación de las enfermedades renales hereditarias

Aunque el número de ERH es muy amplio, destacan los siguientes grupos dentro de las ERH monogénicas⁽¹¹⁾:

- Síndrome nefrótico cortico-resistente. Actualmente se conocen varios genes que se expresan en los podocitos (*NPHS1*, *NPHS2*, *TRPC6*, *CD2AP*, *PLCE2*, *INF2*, *WT1*, *ACTN4*, etc...), cuyas mutaciones son responsables de algunas formas de síndrome nefrótico corticoresistente⁽¹²⁾, algunas de presentación infantil-juvenil y otras de presentación en edad adulta.
- Síndrome de Alport-nefropatía del colágeno IV ($\alpha3$ - $\alpha4$). Se han identificado, hasta el momento, seis cadenas genéticamente diferentes de colágeno IV, cada una de ellas codificada por un gen: *COL4A1-COL4A6*. Dependiendo de la edad, del sexo, del tipo de

mutación y del número de genes mutados, el fenotipo oscila desde una membrana basal adelgazada a una engrosada y laminada, lo que, en términos clínicos, va desde la microhematuria aislada hasta un Síndrome de Alport florido⁽¹³⁾.

- Enfermedades renales quísticas. Este grupo heterogéneo de enfermedades engloba clásicamente la PQRAD (causada fundamentalmente por dos genes, *PDK1* y *PKD2*), la poliquistosis renal autosómica recesiva (causada por mutaciones del gen *PKDH1*), las nefronoptisis (con un patrón de herencia autosómico recesivo, hasta el momento se han descrito más de 20 genes), las enfermedades quísticas medulares (clásicamente se denominaban así la enfermedad quística medular tipo I –EMQ tipo I, y tipo II- EMQ tipo II), así como enfermedades tumorales renales como la enfermedad de Von Hippel-Lindau (mutación del gen *VHL*) o la esclerosis tuberosa (mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*) y recientemente también se ha incluido la nefropatía *HNF1B*.
- Enfermedades tubulares renales hereditarias y metabólicas. Dentro de este grupo se englobarían la cistinosis (causada por mutaciones en el gen *CTNS*), la diabetes insípida (mutaciones en el gen *AVPR2*) o la acidosis tubular distal (mutaciones en el gen *TP6B1*), entre muchas otras.
- Enfermedades renales hereditarias responsables de nefrolitiasis. Destacan dentro de este grupo, la cistinuria (causada por mutaciones en el gen *CSNU1*), la hiperoxaluria (la tipo I causada en mutaciones en el gen *AGXT*) o la enfermedad de Dent (causada por mutaciones en los genes *CLCN5* o *OCRL*).
- Anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario. Las denominadas CAKUT (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*) son la principal causa de enfermedad renal crónica antes de los 25 años. Las CAKUT están causadas por alteraciones en la embriogénesis que dan lugar a malformaciones en tracto nefrourológico⁽¹⁴⁾. Actualmente se detecta la causa genética en menos del 20% de los casos de CAKUT, siendo los principales genes responsables *HNF1B* y *PAX2*.

Esta tesis se centra en el estudio del subgrupo de enfermedades clásicamente denominadas enfermedades quísticas medulares, aunque como se verá más adelante, esta terminología ha quedado obsoleta.

2.3 Diagnóstico genético

El diagnóstico genético es laborioso y costoso debido a varios factores que presentan las ERH:

1. Heterogeneidad clínica: existe un gran solapamiento de las manifestaciones clínicas entre varias ERH.
2. Heterogeneidad genética: múltiples genes implicados en una misma ERH.
3. Heterogeneidad alélica: mutaciones distintas en un mismo gen dan lugar a diferentes fenotipos.

Hasta la entrada en la era genómica, la elevada heterogeneidad de la mayoría de ERH han restringido los análisis genéticos al estudio de los genes candidatos más probables, dejando sin explicar un porcentaje considerable de casos según la enfermedad⁽⁴⁾.

La gran variabilidad clínica, en cuanto edad de aparición, severidad, progresión y manifestaciones clínicas, es un rasgo característico de muchas de las ERH⁽⁴⁾. Es por ello que se piensa que existen factores ambientales que pueden contribuir a la variabilidad de estas enfermedades. También se ha visto que en algunas ERH puede haber diferencias fenotípicas en función del tipo y localización de la mutación. Todo ello, junto con la baja prevalencia, hace que la correlación fenotipo-genotipo sea en algunas de las enfermedades escasa⁽⁴⁾. El efecto de genes modificadores, cambios epigenéticos y otros factores modificadores explicarían la gran variabilidad intrafamiliar que muchas veces se observa⁽⁴⁾.

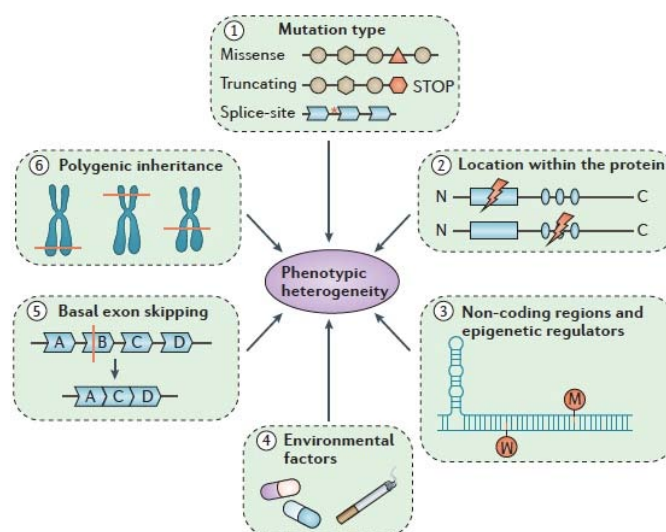


Figura 1. Causas de la variabilidad fenotípica en las ERH. En general las mutaciones truncantes o en lugares de splicing pueden dar lugar a fenotipos más graves (1). La localización de la mutación dentro de la proteína también puede contribuir a la variabilidad fenotípica (2). Factores epigenéticos y micro-RNAs pueden contribuir a la expresión genética (3). Factores ambientales como la nutrición, el tabaco o fármacos, pueden jugar un papel en la expresión fenotípica (4). La omisión de un exón es un mecanismo por el cual exones mutados son eliminados de la transcripción del gen (5). Variantes genéticas pueden influir en el tipo y severidad del fenotipo (6)⁽⁷⁾.

Secuenciación del ADN

En 1975, Frederick Sanger desarrolló el método de secuenciación de ADN conocido como método de Sanger (o secuenciación de primera generación) que se basa en la amplificación del ADN y el uso de dideoxinucleótidos que sirven como terminadores de la reacción. En la actualidad la reacción de secuenciación se basa en una modificación de la PCR con dideoxinucleótidos marcados con fluoróforos y se resuelve mediante una electroforesis capilar.

La secuenciación clásica mediante el método de *Sanger* actualmente tiene un uso más restringido que antaño, ya que las nuevas técnicas de secuenciación permiten optimizar el coste-efectividad, con un estudio mayor de genes de forma simultánea. Estas nuevas técnicas se conocen con el nombre de secuenciación masiva o secuenciación de nueva generación (NGS, *NextGenerationSequencing*)⁽¹⁵⁾. Una de sus aplicaciones es la secuenciación del exoma completo (WES, *WholeExomeSequencing*) que consiste en la secuenciación del conjunto de exones (unos 180.000 exones) de todos los genes del genoma (unos 23.000 genes). La WES permite en un único experimento analizar la secuencia de aproximadamente el 80% de las regiones del genoma que codifican para proteína⁽¹⁵⁾. Esta aproximación permite la identificación de nuevos genes asociados principalmente a enfermedades raras. Por otro lado, la secuenciación masiva de paneles de genes relacionados con una determinada enfermedad o grupo de enfermedades permite el estudio simultáneo de los genes seleccionados enriquecidos mediante técnicas de captura con sondas o por PCR^{(4),(15)}. La aplicación de estas tecnologías en el campo de las ERH en los últimos años está permitiendo identificar nuevos genes.

Tecnologías ómicas

Las tecnologías ómicas engloban a todas aquellas disciplinas, tecnologías y áreas de investigación que estudian el conjunto o totalidad de un sistema biológico. Engloban campos

de investigación relativamente recientes, como la genómica, la proteómica o la metabolómica. Permiten obtener grandes cantidades de datos puesto que es posible analizar genomas, proteomas o metabolomas completos. El estudio genético y molecular del tejido renal y de la orina, junto con el análisis bioinformático, son una de las herramientas de investigación para la identificación de biomarcadores, rutas de señalización moleculares y nuevas dianas terapéuticas⁽⁴⁾.

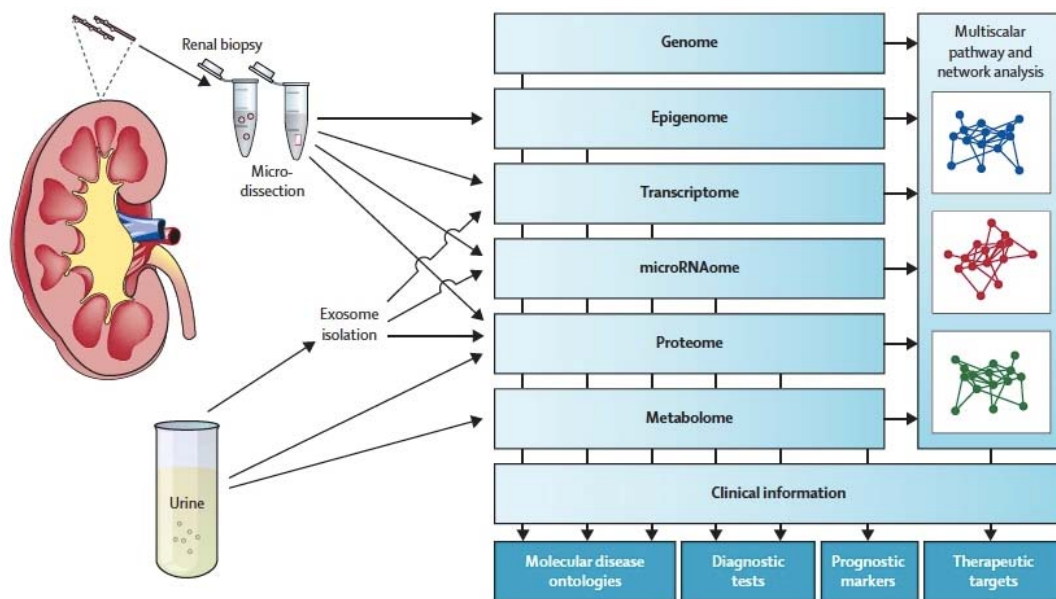


Figura 2. Aplicación de las tecnologías ómicas en las enfermedades renales raras⁽⁴⁾.

2.4 Consejo genético

El consejo o asesoramiento genético es una de las aplicaciones más importantes de la genética humana. Se trata de un proceso de comunicación mediante el cual, un profesional especializado asesora al paciente y/o a la familia que padecen una enfermedad genética, ofreciéndoles información sobre la enfermedad, riesgo de padecerla o transmitirla, prevenirla o tratarla y les ofrece una guía para tomar sus propias decisiones de una forma autónoma, no dirigida.

Las principales indicaciones clínicas del diagnóstico genético son el diagnóstico prenatal, preimplantacional y presintomático, la confirmación diagnóstica y el estudio de portadores⁽¹⁶⁾.

- El diagnóstico genético prenatal consiste en un análisis genético del feto para determinar si presenta la mutación o mutaciones que causan la enfermedad en su familia. Se realiza mediante el análisis de vellosidades coriales o líquido amniótico.
- El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) combina las técnicas de reproducción asistida con el diagnóstico genético de los embriones cultivados *in vitro* y permite la selección de los embriones libres de una determinada alteración genética para su transferencia al útero materno.
- El diagnóstico presintomático ofrece gran interés como diagnóstico precoz en aquellas situaciones susceptibles de la aplicación de tratamientos preventivos, disminución de riesgos, modificación de hábitos de vida, etc.
- La confirmación diagnóstica generalmente se solicita en los casos en que existe una sospecha clínica a pesar de no cumplirse los criterios diagnósticos de una determinada enfermedad.
- El estudio de portadores identifica portadores de una enfermedad autosómica recesiva o ligada al cromosoma X que pueden estar asintomáticos y sin embargo transmitir la enfermedad.

La implementación cada vez más frecuente de las nuevas tecnologías en la práctica rutinaria, implica que se esté cambiando el paradigma del diagnóstico de las ERH⁽⁹⁾.

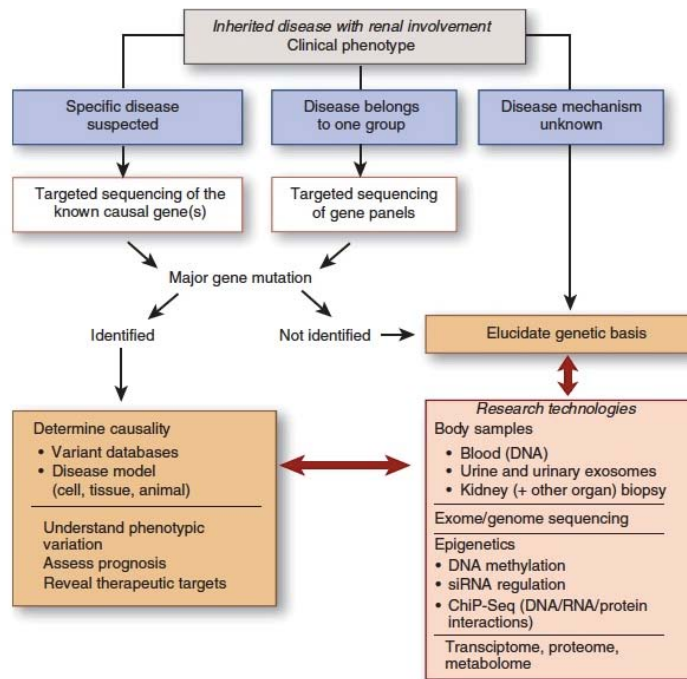


Figura 3. Abordaje diagnóstico genético de las ERH. En base a la sospecha diagnóstica, se decide la mejor herramienta diagnóstica, ya sea mediante la secuenciación del gen/es causal conocido o bien de un panel de genes más amplio. En caso de la detección de mutaciones, hay que determinar la patogenicidad de éstas. En los casos en que no se detecta la mutación causal, hay nuevas técnicas como la secuenciación del exoma que permiten ampliar el estudio⁽⁹⁾.

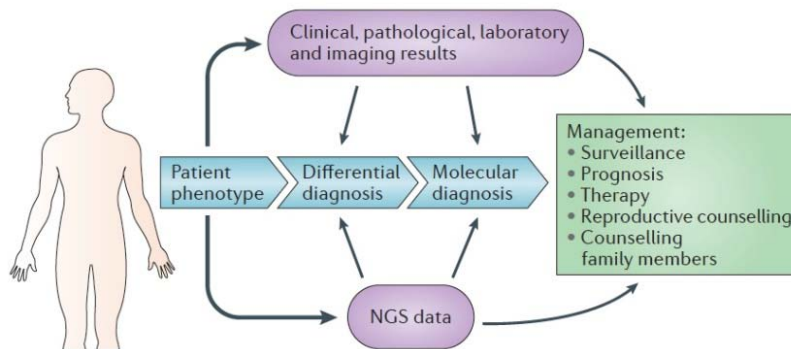


Figura 4. Aplicación de las nuevas tecnologías de secuenciación de nueva generación en la práctica rutinaria⁽⁷⁾.

3. Nefropatía tubulointersticial crónica

3.1 Generalidades

El término nefropatía tubulointersticial engloba las enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio y túbulo renal, que constituyen el 80% del volumen renal⁽¹⁷⁾. Esta parte del riñón tiene multitud de funciones⁽¹⁷⁾:

- Funciones de transporte. Manejo del balance hidroelectrolítico, regulación de la homeostasis y del balance ácido-base, y reabsorción de proteínas.
- Funciones metabólicas participando en la regulación de la gluconeogénesis.
- Funciones hormonales. El riñón cumple una importante función endocrina, es responsable de la producción de la cascada renina-angiotensina, sistema prostaglandinas, de la eritropoyetina y del metabolismo de la vitamina D.

Dado que esta parte tan importante del riñón requiere de una gran energía para su funcionamiento, es muy susceptible de deteriorarse en multitud de circunstancias, incluyendo procesos obstructivos, nefropatía por reflujo, pielonefritis, enfermedades metabólicas, enfermedades hereditarias o exposición a tóxicos, que pueden ir progresando y evolucionando a ERCT^{(2),(17),(18)}.

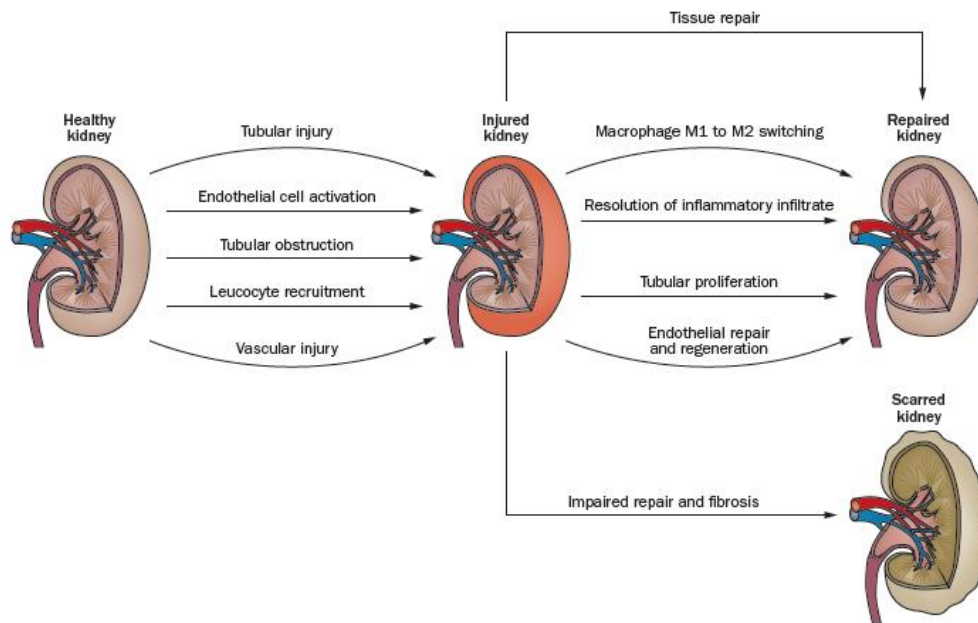


Figura 5. Mecanismos implicados en el daño renal inicial y el consecuente mecanismo de reparación. La respuesta incompleta implica una fibrosis y progresión a la ERC⁽¹⁸⁾.

3.2 Presentación clínica

La NTIC se caracteriza por una escasa expresividad clínica y una lenta progresión hacia la ERC. Inicialmente, los síntomas y signos suelen ser muy inespecíficos. Las características clínicas generales son:

- La triada clásica de poliuria, polidipsia y nicturia, relacionada con la pérdida de capacidad de concentración de la orina, es de aparición precoz, pero poco frecuente en la edad adulta.
- Puede haber síntomas sistémicos de la enfermedad de base.
- En casos de afectación tubular, puede asociarse acidosis tubular y/o glucosuria.
- También es bastante característica la anemia más grave y precoz que otras causas de ERC, relacionada posiblemente con la alteración de la producción de eritropoyetina en las células tubulares e intersticiales.
- La hiperuricemia es frecuente, aparece en etapas precoces de la enfermedad renal y puede acompañarse o no de episodios de gota.

- La hipertensión arterial (HTA) acostumbra a aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad renal.
- En cuanto al sedimento de orina, lo más característico es la ausencia o mínima presencia de proteinuria (inferior a 1 gr/d) o microhematuria. Puede haber leucocituria.
- Las lesiones histológicas predominantes son de atrofia tubular y fibrosis intersticial. En fases avanzadas puede haber alteraciones glomerulares en forma de fibrosis periglomerular y glomerulesclerosis global o alteración de los vasos con engrosamiento fibrointimal.

3.3 Causas de NTIC secundaria

Se han descrito múltiples causas de NTIC secundaria. Las más destacadas son^{(19),(20),(21),(22)}:

NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS

Aunque cualquier fármaco puede ser potencialmente nefrotóxico, los mayormente descritos en la literatura como causantes de NTIC, son los analgésicos del tipo antiinflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2. La cantidad y la duración del tratamiento (generalmente más de 5 años y con cantidades acumuladas de más de 3kg) son factores determinantes. La progresión de la insuficiencia renal es muy lenta y el pronóstico es favorable si se retira la noxa en las fases iniciales del proceso.

NEFROPATÍA INTERSTICIAL POR PLOMO

La intoxicación crónica por plomo produce una nefropatía intersticial que se caracteriza por una ERC de muy lenta evolución, hipertensión e hiperuricemia, debido al aumento de la absorción de ácido úrico en el túbulo proximal. Más de la mitad de los casos presentan crisis recurrente de gota.

El diagnóstico se establece por la movilización de las reservas de plomo de los huesos mediante el quelante EDTA disódico, una excreción urinaria de plomo superior a 600 ug/día tras la administración de EDTA suele ser un indicador de toxicidad crónica. El tratamiento debe procurar la suspensión o reducción de la exposición al plomo, lo que puede evitar la progresión del daño renal en los casos no muy avanzados.

OTROS FÁRMACOS Y TÓXICOS

El tratamiento crónico por litio, utilizado en trastornos psiquiátricos, puede producir una nefropatía intersticial que se manifiesta con poliuria, polidipsia y desarrollo de insuficiencia renal lentamente progresiva si no se suspende el fármaco. Es frecuente la asociación de diabetes insípida nefrogénica.

Los fármacos inmunosupresores como la ciclosporina y tacrolimus pueden producir también nefrotoxicidad crónica, sobre todo por vasoconstricción de la arteria aferente.

Metales pesados, como el cadmio o mercurio, también pueden causar nefropatía intersticial crónica en trabajadores expuestos.

El cisplatino es un agente quimioterápico que puede dar lugar a una disfunción tubular y un deterioro progresivo de la función renal. La lesión está mediada por toxicidad directa en las células epiteliales tubulares y efectos proinflamatorios directos. Clínicamente puede haber hipomagnesemia sintomática, síndrome de Fanconi y un síndrome pierde sal. En pacientes con insuficiencia renal se puede valorar la administración de otros análogos (carboplatino, oxiplatino) de menor poder nefrotóxico.

NEFROPATÍAS INTERSTICIALES CRÓNICAS DE BASE INMUNOLÓGICA

En la sarcoidosis se han descrito casos de insuficiencia renal lentamente progresiva y tubulopatías. También es frecuente la litiasis renal en contexto de hipercalcemia.

En el síndrome de Sjögren puede haber afectación tubular, implicando defectos en la concentración de la orina, con poliuria, polidipsia y nicturia, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, leucocituria esteril y proteinuria moderada. La causa es una infiltración intersticial por linfocitos.

En la nefritis lúpica, la afectación tubulointersticial es mucho menos frecuente que la glomerular.

NEFROPATÍA INTERSTICIAL SECUNDARIA A ALTERACIONES METABÓLICAS

La hipercalcemia crónica mantenida puede producir un daño túbulointersticial crónico. Esto puede observarse en casos de hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, mieloma múltiple,

metástasis óseas o intoxicación por vitamina D. Es frecuente la pérdida de capacidad de concentración de la orina con poliuria y nicturia.

La hiperuricemia puede producir depósitos de ácido úrico y de sales de urato monosódico en los túbulos e intersticio.

La hipopotasemia crónica causada por hipoaldosteronismo primario, síndrome de Bartter, uso inapropiado de laxantes o diuréticos, produce vacuolización en las células tubulares y acidosis intracelular que provoca migración de las células inflamatorias y la producción de fibrosis intersticial extensa.

La hiperoxaluria primaria o secundaria produce un depósito intratubular, litiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal progresiva.

La cistinosis, produce un acúmulo intralisosomal de cistina, produciendo tubulopatía con síndrome de Fanconi y alteración de reabsorción proximal de los aminoácidos dibásicos (cistina, arginina, lisina, ornitina). Se caracteriza por recurrencia de litiasis de cistina. Puede evolucionar hacia insuficiencia renal avanzada.

UROPATÍA OBSTRUCTIVA

Las patologías urológicas que cursan con reflujo vesical moderado-importante de forma persistente, favorecen frecuentemente el desarrollo de daño intersticial grave que conlleva en muchos casos una ERCT. Las frecuentes infecciones del tracto urinario y pielonefritis agudas en estos pacientes, hacen agravar el proceso al producir no solo efecto tóxico directo, sino también un estado proinflamatorio persistente favoreciendo la fibrosis y a la pérdida de masa renal, cursando con insuficiencia renal de rápida progresión por glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple puede causar un fracaso renal agudo en contexto de una hipercalcemia severa o bien en contexto del depósito de proteínas anómalas en el túbulo renal.

NEFROPATÍA INTERSTICIAL POR RADIACIÓN

Las dosis acumuladas de radiación pueden causar un cuadro de hipertensión arterial grave con insuficiencia renal progresiva a partir del primer año de radiación. Es dependiente de la dosis y afecta a los expuestos a más de 2300 rad. Hoy en día es muy poco frecuente.

NEFROPATÍA DE LOS BALKANES

Es una forma de nefropatía intersticial crónica que se inicia entre los 30-50 años y puede conducir lentamente a la ERCT. Tiene más incidencia en la región balcánica, de ahí el nombre. La etiología es desconocida, aunque parece evidente una base genética con posibles factores desencadenantes como agentes tóxicos ambientales. También hay una mayor incidencia de tumores renales.

NEFROPATÍA INTERSTICIAL CRÓNICA DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

En la mayoría de las nefropatías glomerulares crónicas se observa un daño túbulointersticial cuya gravedad tiene una importancia pronóstica destacada. La toxicidad de la proteinuria sobre las células tubulares favorece los efectos proinflamatorios, profibróticos y quimiotácticos.

Muchos casos de NTIC son de lenta y larvada presentación por lo que el diagnóstico tardío es frecuente. Existen pocas opciones de tratamiento específico, por lo que conocer la noxa causante en fases precoces, antes de llegar a fases de fibrosis irreversible, puede ser fundamental.

A parte de las causas de NTIC descritas, hay un gran grupo de pacientes en el que la causa de la enfermedad no es tan evidente y que de forma progresiva también van perdiendo función renal. Este grupo de pacientes se engloban generalmente en el término de NTIC no filiada. Una de sus causas, aunque probablemente poco frecuente, es la causa genética.

4. Nefropatía tubulointersticial crónica de origen genético

La NTIC de origen genético se puede englobar en dos grupos en función del patrón de herencia con que se transmite la enfermedad. La causada por mutaciones en genes que se heredan con un patrón de herencia autosómico dominante se denomina actualmente Nefropatía Tubulointersticial Autosómica Dominante (NTAD), y es en la que se centra la presente tesis y de la que se hablará en profundidad en el siguiente apartado. La causada por mutaciones en genes que se heredan con un patrón de herencia autosómico recesivo se denomina nefronoptosis; actualmente se conocen 20 genes causantes de diferentes subtipos de nefronoptosis.

4.1 Nefronoptosis

La nefronoptosis se engloba en las denominadas ciliopatías, ya que los genes mutados se expresan en los cilios primarios. El cilio primario es un orgánulo que se asemeja a una “antena” que tienen muchas células del organismo, entre ellas las células tubulares renales. Dado que los cilios se encuentran en diferentes tejidos del organismo, podemos encontrar manifestaciones extrarenales muy variadas. A diferencia de los cilios móviles, los cilios primarios están implicados en funciones de señalización, en la regulación de procesos como el ciclo celular, la organización del citoesqueleto y el transporte intraflagelar⁽²³⁾.

Las nefroquistinas son en conjunto un grupo importante de proteínas que forman parte del cilio. La nefronoptosis está causada por mutaciones en los genes que codifican para las diferentes nefroquistinas⁽²³⁾.

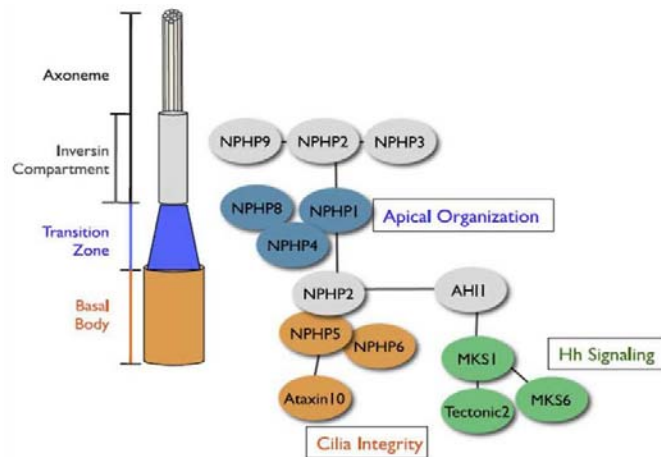


Figura 6. Nefroquistas presentes en el cilio. Las interacciones entre ellas, implican funciones de señalización, organización e integridad del citoesqueleto⁽²³⁾.

La nefronoptosis se caracteriza por una ERC de lenta evolución, con un daño túbulointersticial crónico, que acaba con el funcionamiento renal en edades pediátricas. Clínicamente se caracteriza por poliuria, polidipsia, enuresis y anemia.

Clínicamente se distinguen tres formas en función de la edad de ERCT⁽²³⁾:

- Nefronoptosis juvenil o tipo 1. Es la forma más frecuente y se caracteriza por una llegada a ERCT a una edad media de 13 años.
- Nefronoptosis infantil o tipo 2. Es la forma más infrecuente y de muy rápida progresión a ERCT antes de los 4 años de media.
- Nefronoptosis adolescente o tipo 3. Es la forma de mejor evolución con una edad media de ERCT de 19 años.

En las fases iniciales de la enfermedad los síntomas son sutiles y no es hasta fases más avanzadas de la ERC que aparece anemia, retraso en el crecimiento o hipertensión arterial.

Tanto la ecografía como la histología de los riñones resultan muy inespecíficas. Ecográficamente los riñones son normales o discretamente hiperecogénicos y a medida que avanza la lesión renal, reducen su tamaño, se vuelven hiperecogénicos y muestran escasa diferenciación córticomedular. Característicamente, la forma infantil o tipo 2 se caracteriza

por presentar riñones de tamaño aumentado. Histológicamente, se observa atrofia tubular, adelgazamiento de la membrana tubular, fibrosis y atrofia tubular⁽²³⁾.

El diagnóstico se realiza mediante biopsia renal o, preferentemente, a través del estudio genético. Se conocen actualmente más de 20 genes cuya mutación es responsable de diferentes subtipos de nefronoptisis⁽²³⁾. A pesar de ello, todavía más de dos terceras partes de los pacientes afectados no tienen un diagnóstico genético, es decir, aún quedan muchos genes por descubrir. El gen más comúnmente mutado es el *NPHP1*, identificado en aproximadamente el 20% de los pacientes estudiados. En la tabla 1 se indican los genes más frecuentemente mutados^{(7),(24)}.

Tabla 1. Genes más frecuentemente mutados en la nefronoptisis				
Gen	Locus	% de las nefronoptisis atribuidas a variantes patogénicas en este gen	Tipo de nefronoptisis	Manifestaciones extrarenales más frecuentes
<i>NPHP1</i>	2q13	20%-25%	Juvenil	Sd. Joubert, Sd. Senior-Løken
<i>INVS</i>	9q31.1	1%-2%	Infantil	Sd. Senior-Løken
<i>NPHP3</i>	3q22.1	1%-2%	Juvenil	Sd. Joubert, Sd. Meckel-Gruber, Sd. Senior-Løken
<i>NPHP4</i>	1p36.31	3%-4%	Juvenil	Sd. Joubert, Sd. Meckel-Gruber, Sd. Senior-Løken
<i>IQCB1</i>	3q13.33	2%-3%	Juvenil	Sd. Senior-Løken, Amaurosi de Leber
<i>CEP290</i>	12q21.32	2%-3%	Juvenil	Sd. Joubert, Amaurosi de Leber
<i>TMEM67</i>	8q22.1	2%-3%	Variable	Sd. COACH*, Sd. Joubert, Sd. Meckel-Gruber

* COACH=Hipoplasia del vermis cerebeloso, oligofrenia, ataxia congénita, coloboma y fibrosis hepática

Aproximadamente el 80-90% de los pacientes con nefronoptisis carecen de manifestaciones extrarenales, es decir, tienen exclusivamente afectación renal. El 10-20% restante presentan manifestaciones extrarenales que constituyen síndromes característicos como el síndrome de Joubert, el síndrome de Meckel-Gruber o el síndrome de Senior-Løken^{(23),(25)}. En la tabla 2 se describen los fenotipos extrarenales más característicos^{(7),(24)}.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas más destacadas de los diferentes síndromes								
Síndrome	Ataxia cerebelar	Retraso mental	Daño ocular	Displasia esquelética	Polidactilia	Fibrosis hepática	Asimetría corporal	Otras manifestaciones
Joubert	+	+	+		+	+	+	Hipotonía, obesidad
Bardet-Biedl	+	+	+		+	+	+	Malformaciones renales
Jeune		+	+	+	+	+		
Meckel-Gruber				+	+	+	+	Encefalocele, paladar hendido
Senior-Løken			+			+	+	
Amaurosi congénita de Leber		+	+					
COACH*	+	+	+			+		
Apraxia oculomotora (Cogan)	+	+	+					

4.2 Nefropatía tubulointersticial crónica autosómica dominante

4.2.1 GENERALIDADES

Se engloba en el término NTAD o en inglés ADTKD, a las enfermedades causadas por la mutación en cuatro genes, que tienen un patrón de herencia autosómico dominante y cuya lesión histológica común es un daño tubulointersticial crónico. Se han descrito cuatro genes responsables: *UMOD*, *MUC1*, *HNF1B* y *REN*⁽²⁾. Recientemente, se ha publicado un nuevo gen, *SEC61A1*, como responsable también de otro subtipo de NTAD, aunque hasta el momento sólo se han identificado 3 familias con mutación en este gen⁽²⁶⁾.

La NTAD se caracteriza por^{(27),(28)}:

- Seguir un patrón de herencia autosómico dominante, es decir, la presencia de uno de los dos alelos mutados causa la enfermedad. Cada afecto tiene un 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a la descendencia.

- El término túbulointersticial hace referencia a la ausencia de afectación glomerular y, por lo tanto, a la ausencia de proteinuria destacada y alteraciones en el sedimento de orina. La biopsia renal refleja una fibrosis tubulointersticial inespecífica.
- Daño renal progresivo con una disminución lenta del filtrado glomerular, llegando a fases terminales de la enfermedad en edad adulta.

Dada la poca expresividad clínica, es fundamental la sospecha clínica del médico ante la presencia de un paciente con daño tubulointersticial sin un factor etiopatogénico claro y con otros miembros de la familia afectados de una enfermedad renal de características semejantes^{(27),(29)}.

4.2.2 TERMINOLOGÍA

El término NTAD fue establecido por las guías internacionales del consorcio KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) en 2015⁽³⁾. Previamente a este consenso, la nomenclatura era muy variada con las confusiones clínicas que ello implica⁽²⁷⁾. En la tabla 3 se representa la terminología actual y la terminología antigua.

Gen causante	Terminología nueva	Terminología antigua
<i>UMOD</i>	ADTKD- <i>UMOD</i>	UKD (Uromodulin Kidney Disease) UAKD (Uromodulin-Associated Kidney Disease) FJHN (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy) MCKD2 (Medullar Cystic Kidney Disease type 2)
<i>MUC1</i>	ADTKD- <i>MUC1</i>	MKD (Mucin-1 Kidney Disease) MCKD1 (Medullar Cystic Kidney Disease type 1)
<i>REN</i>	ADTKD- <i>REN</i>	FJHN2 (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy type 2)
<i>HNF1B</i>	ADTKD- <i>HNF1B</i>	MODY5 (Maturity-Onset Diabetes mellitus of the Young type 5) RCAD (Renal Cyst and Diabetes Syndrome)

4.2.3 NTAD CAUSADA MUTACIONES EN EL GEN *UMOD*

Defecto genético y fisiopatología

La uromodulina (*UMOD*), o proteína de Tamm-Horsfall, tiene un peso molecular de 85-90 kDa y está formada por 640 aminoácidos⁽³⁰⁾. Es la proteína más abundante en la orina y se excreta en una cantidad de 50 mg/día en condiciones normales⁽³¹⁾, ya que sólo una mínima cantidad es reabsorbida. Su concentración en plasma es poco conocida, varía entre 45-490

ng/mL en pacientes sanos⁽³²⁾. Se expresa exclusivamente en el asa ascendente de Henle y está codificada por el gen *UMOD*, formado por 11 exones y localizado en el cromosoma 16p12.3.

La uromodulina fue identificada por TammHorsfall en 1950 pero su función aún no se conoce plenamente. Entre sus funciones, cabe destacar:

- La impermeabilización del túbulo distal. En el túbulo, la uromodulina se polimeriza en una estructura filamentosa, gelificante, actuando como una barrera que tendría un papel importante en el transporte de iones y en el mantenimiento del gradiente intersticial⁽³¹⁾.
- Regula la actividad de diferentes canales iónicos como el de sodio-potasio-cloro (NKCC2), fundamental para la reabsorción de sodio en el asa ascendente de Henle⁽³¹⁾.
- Tiene un efecto protector de infecciones del tracto urinario y litiasis renales. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la uromodulina se podría unir a las fimbrias tipo I de *Escherichiacoli*, bloqueando el ataque bacteriano⁽³¹⁾. También hay estudios *in vitro* e *in vivo* que han demostrado que la uromodulina sería un potente inhibidor de la agregación de cristales de calcio⁽³¹⁾. Aunque en humanos estos dos efectos protectores no quedan claros, pues los pacientes con mutación en *UMOD* no tienen mayor predisposición a litiasis o infecciones urinarias⁽³¹⁾.
- Tiene actividad proinflamatoria. Parece que la uromodulina jugaría algún tipo de papel en la inmunidad innata del riñón, favoreciendo la activación de monocitos y granulocitos, con la consecuente activación de la cascada inflamatoria, aunque el mecanismo concreto de proinflamación aún no está claro^{(31),(33)}.

Desde que se identificó en 1987 el gen *UMOD*, se han publicado en la literatura numerosas familias con mutaciones en este gen, pero con diferentes formas de presentación clínica, por lo que la nefropatía causada por mutaciones en este gen se ha denominado con varias terminologías: hiperuricemia familiar juvenil [OMIM 162000]^{(34),(35),(36)}, enfermedad medular quística tipo 2 (MCKD2) [OMIM 603860]^{(37),(38)} o enfermedad glomeruloquística [OMIM 609886]⁽³⁹⁾. Años después estas enfermedades se englobaron en el término “Enfermedad

renal causada por mutación en el gen *UMOD*”, ya que se concluyó que aunque las formas de presentación podían ser variables, todas tenían en común la mutación del mismo gen, con un patrón de herencia autosómico dominante^{(40),(41),(42),(43),(44),(45)}.

Desde la publicación de las guías KDIGO en 2015, se ha adoptado un nuevo término, NTAD causada por mutaciones en el gen *UMOD* (NTAD-*UMOD*), con el objetivo de unificar enfermedades con la misma base genética y clínica variable.

La prevalencia de mutaciones patogénicas en el gen *UMOD* no ha sido bien establecida; algunas estimaciones dicen que, en familias con una presentación clínica típica, se detectaría mutación de este gen en un 12-31% de los casos^{(31),(46)}, aunque con mucha probabilidad están infradiagnosticadas.

Fisiopatología

El mecanismo por el que se produciría la hiperuricemia y el daño túbulointersticial aún resultan enigmáticos. La mayoría de los estudios publicados lo explican por un depósito anómalo de la proteína a nivel de las células del asa ascendente de Henle, produciendo una alteración en el funcionamiento y estructura de esta parte de la nefrona, con la consecuente pérdida de capacidad de concentración de la orina. Ello implicaría una mayor reabsorción de sodio y de ácido úrico en el túbulo proximal, produciendo la hiperuricemia^{(31),(47)}. Por otra parte, la retención de la uromodulina favorecería la actividad proinflamatoria conduciendo al daño tisular y mecanismo de fibrosis, que aún quedan por explicar^{(31),(47)}.

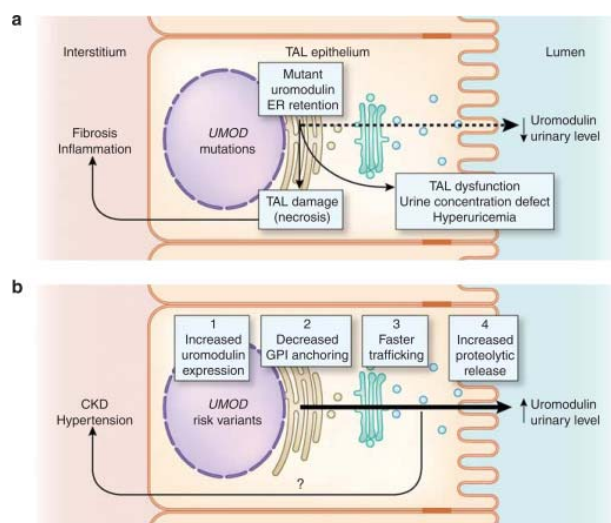


Figura 7. La uromodulina en la ERC. A) Las mutaciones en el gen *UMOD* producirían una uromodulina anómala que se acumularía en el retículo endoplasmático (ER) produciendo una disfunción del asa ascendente del Henle (TAL) y favoreciendo los fenómenos de inflamación y fibrosis. B) Ciertas variantes del gen *UMOD* se asociarían a un mayor riesgo de ERC, HTA y riesgo cardiovascular sin tratarse de NTAD sino de un factor de riesgo o predisposición(48).

La uromodulina como factor de riesgo para HTA y ERC:

En la última década ha crecido el interés en la uromodulina como factor de riesgo de ERC y de HTA. Con las técnicas actuales de secuenciación masiva de genes y del análisis de asociación a nivel de genómico completo (GWAS, *Genome Wide Association Study*), se han publicado varios artículos sobre polimorfismos (SNPs, *Single-Nucleotide Polymorphisms*) del gen *UMOD* asociados a un mayor riesgo de desarrollar ERC e HTA^{(4),(49),(50),(51)}. La relación entre la uromodulina e HTA se encontraría en la hiperactivación del canal Na-K-Cl2 en el asa ascendente de Henle, por lo que se ha apuntado a la uromodulina como una diana terapéutica para disminuir la presión arterial y preservar el funcionamiento renal⁽³¹⁾.

Algunos estudios han detectado diferencias en la concentración urinaria de uromodulina en pacientes portadores de polimorfismos de riesgo⁽⁵²⁾. La sobreexpresión de uromodulina implicaría mayor riesgo de HTA sensible a la sal, según modelos animales, y también parece que pacientes con ciertas variantes del gen *UMOD*, serían más sensibles al tratamiento con diuréticos de asa (furosemida)⁽³¹⁾.

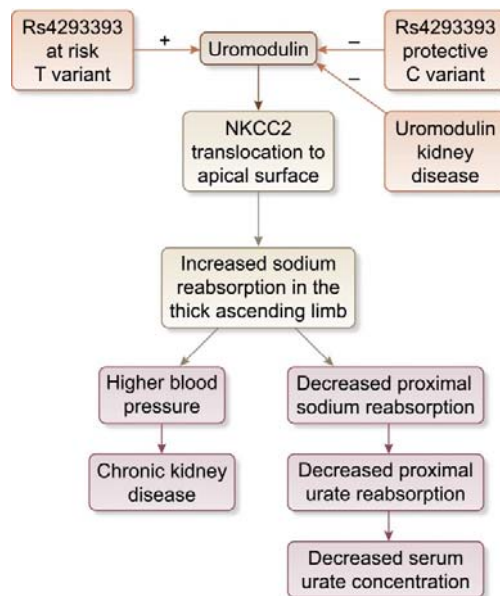


Figura 8. Polimorfismos del gen *UMOD* que se asocian con un mayor riesgo de padecer ERC⁽⁴⁷⁾

Características clínicas

Como se ha comentado anteriormente, la acumulación de la uromodulina anómala en el asa ascendente de Henle, produce de forma retrógrada una mayor actividad del túbulo proximal, que tiene como consecuencia principal una mayor reabsorción de ácido úrico^{(31),(47)}. Se han observado niveles de ácido úrico por encima del percentil 75 en más del 70% de estos pacientes. Aproximadamente el 75% de los varones y el 50% de las mujeres presentan crisis gotosas⁽⁴⁶⁾, pero también se han descrito casos con niveles de ácido úrico en sangre dentro de la normalidad, sobre todo en mujeres⁽³⁰⁾. Cabe destacar la desproporción de la hiperuricemia respecto al grado de insuficiencia renal⁽⁴⁶⁾. La fracción excretada de ácido úrico aparece disminuida de forma precoz (incluso en pacientes jóvenes con función renal todavía normal), y suele ser menor del 5% en varones adultos y menor del 6% en mujeres adultas⁽⁵³⁾.

Aunque en la literatura la mayoría de los casos descritos cursan sin proteinuria, existe algún caso con proteinuria leve⁽²⁹⁾ y en fases de ERC avanzada puede aparecer una discreta proteinuria, habitualmente menor de 1 gr/día. Por otra parte, no se han descrito alteraciones en el sedimento de orina (ausencia de microhematuria ni leucocituria).

En la ecografía renal suelen observarse riñones de tamaño disminuido y en algunas ocasiones pequeños quistes medulares. En algunas series, se han observado quistes en una tercera parte de los pacientes⁽⁴⁶⁾, aunque la presencia de éstos no es característica^{(34),(40),(44),(48)}.

La gravedad de la afectación renal es muy variable tanto a nivel intrafamiliar como interfamiliar^{(28),(41),(46),(54)}. La edad de ERCT oscila desde formas precoces (edad aproximada de 40 años) o formas tardías (edad aproximada de 60 años), es por ello que el diagnóstico de estas nefropatías puede resultar difícil si la carga familiar no es muy importante⁽⁴⁶⁾. En la tabla 4 se describen las cohortes más importantes publicadas en la literatura.

Las lesiones histológicas son inespecíficas, puede observarse nefritis intersticial crónica, atrofia tubular y fibrosis intersticial y en ocasiones infiltrado linfocítico⁽⁵⁵⁾. La lesión principal es el adelgazamiento y pérdida progresiva de la membrana basal tubular y en ocasiones puede objetivarse la formación de quistes en el túbulo distal y tubos colectores⁽⁵⁵⁾. En la inmunohistoquímica pueden verse depósitos anormales de uromodulina en las células tubulares^{(34),(42),(55)}. Aunque poco frecuente (< de 1 de cada 1000 biopsias realizadas), el estudio inmunohistoquímico de la uromodulina, puede resultar útil para el diagnóstico de enfermedad causada por mutación en el gen *UMOD*⁽⁵⁶⁾.

Tabla 4. Cohortes más importantes publicadas de familias con mutación en <i>UMOD</i> *								
Cohortes publicadas (revista y año)	Pacientes estudiados	Pacientes diagnosticados	Hiperuricemia	Gota	1er episodio gota	Quistes renales	Edad media ERCT	Conclusiones
Cohorte francesa (CJASN 2011) ⁽⁴⁶⁾	109 pacientes (45 familias)	37 (mutaciones en exones 3 y 4)	71.4%	75% H 50% M	21 años	34,3% (localización inespecífica)	54 años	Hiperuricemia muy característica No correlación fenotipo-genotipo Gran variabilidad intra/inter familiar
Cohorte (CJASN 2013) ⁽⁵⁷⁾	202 pacientes (74 familias)	59	91% (24 años edad media aparición)	48% H>M	40 años	-	56 años (H=50 años, M=60 años)	Según localización de mutación, pronóstico diferente (mutaciones en dominios EGF2 y EGF3, edad ERCT más precoz)
*El resto de casos publicados en la literatura revisada, son familias aisladas o pequeñas cohortes ^{(35),(40),(54),(58),(59),(60)}								

Estudio genético

El estudio genético se basa en la secuenciación del gen *UMOD* para la búsqueda de mutaciones en el mismo. Hasta la actualidad se han descrito más de 110 mutaciones en este gen^{(31),(45),(46),(48),(61)} y la mayoría se localizan en los exones 3 y 4 (según la secuencia de referencia corresponden a los exones 4 y 5) (figura 9); por ello estos dos exones son los que suelen analizarse en primer lugar en el caso índice, aunque también se han descrito alguna mutación en algún otro exón, como el exón 7⁽⁴⁶⁾. No se ha observado una correlación clara entre genotipo-fenotipo^{(41),(46),(62)}, pero se ha observado una peor supervivencia renal en los pacientes con mutaciones en los dominios EGF2 y EGF3⁽⁶³⁾. El 90% de las mutaciones son de tipo cambio de aminoácido (*missense*) y el 62% alteran un residuo de cisteína, produciendo alteraciones en el plegamiento de la proteína⁽³⁶⁾.

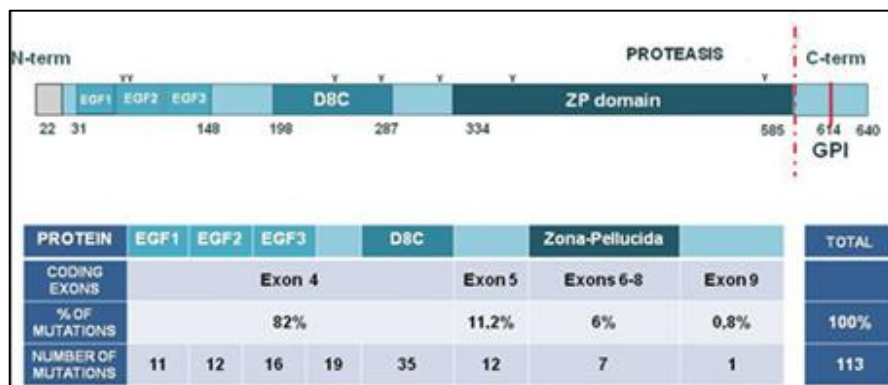


Figura 9. Estructura de la uromodulina y resumen de la localización de las mutaciones descritas en la literatura. La mayoría de las mutaciones se localizan en el exón 4 (>80%) y 5 (>11%)⁽³¹⁾

Actualmente, la secuenciación masiva de paneles de genes para el estudio de ERH, entre los que se incluye el gen *UMOD*, puede facilitar el diagnóstico en casos de presentación más atípica y ampliar el diagnóstico diferencial con otras ERH.

Tratamiento y manejo

No existe actualmente un tratamiento específico para los pacientes con mutación en este gen, por lo que las recomendaciones se centran en un buen control de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento de la hiperuricemia en los casos que exista.

En cuanto al manejo de la hiperuricemia, no existe un consenso en cuanto al tratamiento y dado que se trata de enfermedades con muy baja prevalencia, es difícil basarse en las evidencias científicas. En un meta-análisis realizado en 2013⁽⁶⁴⁾ se concluyó, que hasta el momento no hay evidencias de superioridad entre el alopurinol y el febuxostat, aunque se detectaba que el febuxostat tendía a disminuir antes los niveles séricos de ácido úrico, lo que también podría implicar mayor riesgo de desencadenar episodios gotosos agudos. También hay evidencias de que el alopurinol tendría mayores efectos adversos, sobre todo rash, hipersensibilidad y mala respuesta en determinados subgrupos. En conclusión, y dadas las diferencias en coste, se sigue recomendando inicialmente el tratamiento con alopurinol, y reservar el febuxostat para casos concretos.

Es fundamental un buen control de los factores de riesgo cardiovascular para frenar la progresión de la enfermedad renal. Se debe hacer hincapié en un buen control de la presión arterial, y los fármacos de elección son los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se debe informar al paciente de una correcta nefroprotección, evitando el consumo de antiinflamatorios no esteroideos u otros nefrotóxicos, así como una correcta ingesta hídrica y una dieta variada y ajustada a las diferentes fases de la ERC.

4.2.4NTAD CAUSADA POR MUTACIONES EN EL GEN *MUC1*

Defecto genético y fisiopatología

En 1944 se describió por primera vez la EMQ tipo I (o MCKD1 en inglés) (OMIM 174000)⁽⁶⁵⁾. Se había identificado un *locus* en el cromosoma 1q21 asociado a una ERH con patrón de herencia autosómico dominante caracterizada por la presencia de quistes medulares^{(61),(66),(67)}. Inicialmente se relacionó con la nefronoptisis familiar juvenil (familialjuvenile nephronophthisis – FJN), a pesar de que seguían una forma de herencia diferente, ya que la nefronoptisis seguía un patrón autosómico recesivo. En la tabla 5 se describen algunos de las cohortes publicadas antes de la identificación del gen responsable.

Tabla 5. Cohortes más importantes publicadas de familias con <i>linkage</i> positivo en el <i>locus</i> 1q21			
Cohortes publicadas (revista y año)	Pacientes estudiados	Características clínicas	Conclusiones
Grupo chipriota (HumMolecGenetics 1998) ⁽⁶⁶⁾	2 familias chipriotas	Clínica sugestiva de EMQ Hiperuricemia y gota de aparición tardía	Las dos primeras familias descritas con ligamiento positivo a 1q21 Elevada heterogeneidad en las formas de presentación del complejo EMQ/HFJ
Cohorte finlandesa (KI 2001) ⁽⁶⁷⁾	6 familias	Gran variabilidad clínica, pero sin clínica extrarenal característica ERCT 25-55 años 2 biopsias sin lesiones características. Sedimento de orina negativo 1 familia con hiperuricemia precoz con ligamiento negativo positivo a 1q21	Heterogeneidad clínica dificulta el diagnóstico clínico Sugieren que al menos puede haber 3 locus implicados en la EQM autosómica dominante
Grupo Chipriota (KI 2002) ⁽⁶⁸⁾	6 familias chipriotas (186 pacientes)	ERCT media de 53.7 años Ausencia de proteinuria ni actividad en el sedimento de orina HTA e hiperuricemia más frecuente en varones y en fases avanzadas de la ERC Quistes 40.3% de los casos (sobre todo medulares y corticomedulares) y más frecuentes en fases avanzadas de la ERC	La EMQ tipo I es una causa frecuente de ERCT Diagnóstico clínico complejo sobretodo en fases iniciales de la enfermedad, porque escasa expresividad clínica
Kiser, AJKD 2004 ⁽⁶⁹⁾	1 familia americana (50 miembros)	Gran variabilidad edad de ERCT Frecuente gota e hipertensión arterial Quistes presentes <50%. Lesión histológica inespecífica	Difícil el diagnóstico clínico de la EMQ Posiblemente infraestimada

No fue hasta 2013 que el equipo de Kirby⁽⁷⁰⁾ identificó el gen mutado, *MUC1*, una mutación que por sus características no puede ser detectada con secuenciación convencional de Sanger ni por las nuevas técnicas de secuenciación masiva. *MUC1* codifica para la proteína mucina 1. Las mucinas son proteínas O-glicosiladas que juegan un papel esencial en la formación de barreras mucosas protectoras en las superficies epiteliales y también juegan un papel en la señalización intracelular. Esta proteína se expresa en la superficie apical de las células epiteliales que recubren las superficies mucosas de muchos tejidos diferentes incluyendo piel, mama, pulmón, tracto gastrointestinal y túbulo renal distal. Esta proteína se escinde proteolíticamente en subunidades alfa y beta que forman un complejo

heterodimérico. Las funciones de la subunidad alfa N-terminal en la adhesión celular y la subunidad beta C-terminal están implicadas en la señalización celular. La sobreexpresión, la localización intracelular aberrante y los cambios en la glicosilación de esta proteína se han asociado con carcinomas⁽⁷¹⁾. Se sabe que el gen *MUC1* contiene un dominio de repeticiones en tándem de número variable de copias altamente polimórfico (VNTR, *variable-number tandem repeats*). La inserción de una citosina (insC) en una de las copias del VNTR, una región muy rica en citosinas y guaninas (>80%), produce un defecto en la pauta de lectura del gen, dando lugar a una proteína anómala⁽⁷⁰⁾. Por el momento, no se ha demostrado si el lugar concreto de la inserción de esta citosina dentro del VNTR, puede ser o no determinante en el fenotipo⁽⁷²⁾. Hasta ahora esta mutación insC es la única que se ha identificado en el gen *MUC1*. Tampoco se conoce el papel que tienen los distintos transcritos resultantes del *splicing* alternativo.

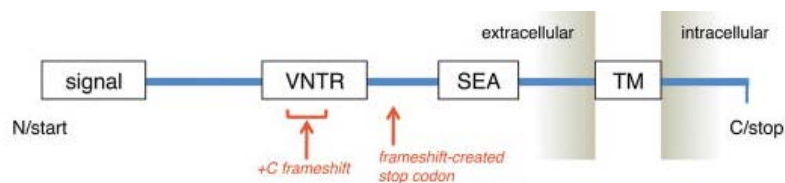


Figura 10. Estructura del gen *MUC1*. Formado por una subunidad VNTR donde la inserción de una citosina produce una mutación de cambio de pauta de lectura (*frameshift*) que genera un codón de parada de la traducción proteica prematuro⁽⁷⁰⁾.

Características clínicas

Hasta el momento la mutación insC en *MUC1* se ha reportado como causante de enfermedad renal crónica con una presentación bastante anodina. No se han descrito en la literatura disfunciones tubulares⁽⁷³⁾ ni manifestaciones extrarenales, a pesar de que la mucina se expresa en otros tejidos diferentes al renal (piel, mama, pulmón o tracto gastrointestinal)^{(29),(72)}. En la tabla 6 se describen algunas de las cohortes publicadas en las que se ha realizado estudio mutacional del gen *MUC1*.

Cohortes publicadas (revista y año)	Familias estudiadas	Familias diagnosticadas	Características clínicas	Conclusiones
Cohorte americana (Bleyer, CJASN 2014) ⁽⁷²⁾	Familias con NTAD recogidas durante 14 años, sin mutación identificada en <i>UMOD</i> y <i>REN</i>	22 familias (95 pacientes)	Edad de ERCT muy variable (16-80 años) Sedimento de orina sin alteraciones Proteinuria negativa o mínima Quistes medulares en 35 pacientes Ausencia de manifestaciones extrarenales	ERC progresiva sin alteraciones urinarias ni manifestaciones extrarenales Gran variabilidad clínica Posiblemente hay factores genéticos y ambientales que pueden contribuir
Cohorte europea (Ekici, KI 2014) ⁽²⁾	10 familias europeas con NTAD	4 familias	-	Se propuso la nueva clasificación de la NTAD
Cohorte italiana (J. Nephrol 2016) ⁽⁷³⁾	21 familias	2 familias	ERCT 33-47 años Quistes medulares no sinusales No manifestación extrarenal común	Identificada mutación en el 9,5% de las familias de la cohorte italiana de NTAD

La edad de ERCT es muy variable tanto a nivel intrafamiliar como interfamiliar y puede oscilar entre los 20 y 70 años^{(74),(75),(76)}. Algunos de los estudios sugieren que, en ciertas familias, los hijos tendrían mayor afectación que los padres (fenómeno de “anticipación”), es decir, una llegada a ERCT más precoz, aunque no hay consenso acerca de ello^{(66),(72)}. En cuanto a la tasa de caída del filtrado glomerular estimado (FGe), no ha podido ser aún establecida⁽⁷²⁾, aunque sí parece que se aceleraría a partir de un FGe<50ml/min/1.73m².

A diferencia de la NTAD causada por mutaciones en el gen *UMOD*, los pacientes con mutaciones en *MUC1* presentan hiperuricemia como consecuencia del fallo renal y no como una manifestación primaria⁽⁷⁵⁾. Lo mismo sucede con la hipertensión arterial, que parece consecuencia del fallo renal⁽⁷⁵⁾.

Como el resto de NTAD, es característica o bien la ausencia de proteinuria o en caso de existir ésta es menor de 1g/día y el sedimento de es orina anodino.

La presencia de quistes, tanto corticales como medulares, es claramente inconstante, así como las dilataciones microquísticas en las biopsias renales⁽⁷²⁾. El nombre clásico de “enfermedad quística medular” ha quedado claramente obsoleto.

Hasta la fecha, no existe ninguna herramienta clínica para el diagnóstico de pacientes con mutación en el gen *MUC1*⁽⁷²⁾. A pesar de que sólo se ha descrito una mutación en *MUC1*, que es la inserción de una citosina, el fenotipo es muy variable en cuanto a edad de ERCT, tanto a nivel intrafamiliar como interfamiliar. La penetrancia es prácticamente del 100% aunque con algunos casos de afectación muy leve en edades avanzadas⁽⁷⁵⁾.

Estudio genético

Con el ejemplo de la detección del gen responsable de este subtipo de NTAD, ha quedado claro que hay regiones del ADN que pueden escapar del análisis mediante las técnicas de secuenciación masiva de genes. La detección de la inserción de una citosina en este VNTR es difícil de analizar, y resulta complejo aún en la práctica clínica rutinaria⁽⁷⁰⁾. Las técnicas utilizadas para el análisis de esta compleja región son:

- 1- La técnica inicialmente descrita por Kirby et al, que se basaba en la utilización de la enzima Mwo1 que de forma selectiva digería los fragmentos de citosina wild type (7 citosinas), pero no los fragmentos de citosina con la insC (8 citosinas) y el análisis de estas digestiones enzimáticas se realizaba por HPLC.
- 2- El grupo de Ekici et al sustituyeron la técnica de HPLC por la técnica de SNAPshot⁽²⁾, que es una modificación de la técnica de secuenciación de Sanger de secuenciación que permite la detección de variaciones puntuales en la secuencia de ADN. Esta técnica permite un diagnóstico de forma más sencilla en la mayoría de laboratorios de genética.

Tratamiento y manejo

No existe actualmente ningún tratamiento para los pacientes con mutación en el gen *MUC1*. Se espera que un mayor conocimiento del mecanismo del daño renal, pueda en un futuro abrir líneas de investigación.

El manejo debe ser el recomendado de forma general para los pacientes con ERC. La mejor opción de tratamiento sustitutivo renal sigue siendo el trasplante renal, con una buena supervivencia del injerto^{(77),(78)}.

4.2.5 NTAD CAUSADA POR MUTACIONES EN EL GEN *HNF1B*

Defecto genético y fisiopatología

HNF1b (factor hepatocitario nuclear 1b), también conocido como TCF2, es un factor de transcripción que regula genes que se expresan durante la embriogénesis de diferentes tejidos, sobre todo el tejido renal, hepático, pancreático y genital^{(79),(80)}. Es un importante regulador de la segmentación de las nefronas y de la formación de los podocitos⁽⁸¹⁾. Mutaciones en el gen *HNF1B* que codifica para esta proteína, localizado en el cromosoma 17q12, fueron descritas por primera vez por Horikawa en 1997, en pacientes jóvenes japoneses afectados de diabetes tipo MODY (*MadurityOnset Diabetes of theYouth*) que presentaban a la vez algún tipo de afectación renal no claramente relacionada con nefropatía diabética.

HNF1b está relacionado con otras proteínas responsables de enfermedades quísticas renales y hay numerosos modelos experimentales que lo demuestran⁽⁸²⁾.

Según las guías KDIGO del 2015, se deberían incluir en el grupo de las NTAD las formas con presentación exclusivamente renal en forma de daño tubulointerstitial crónico⁽³⁾. Mutaciones en *HNF1B* también pueden causar malformaciones renales que generalmente se manifiestan en edad pediátrica y que se incluyen en las denominadas CAKUT (*CongenitalAnomalies of theKidney and UrinaryTract*).

Características clínicas

Las mutaciones en el gen *HNF1B* son responsables de un fenotipo muy heterogéneo y muy variable en función de la edad de presentación. En la figura 11 se representan las manifestaciones renales y extrarenales descritas. En la tabla 8 se resumen las cohortes publicadas más destacadas, tanto en población adulta como en población infantil.

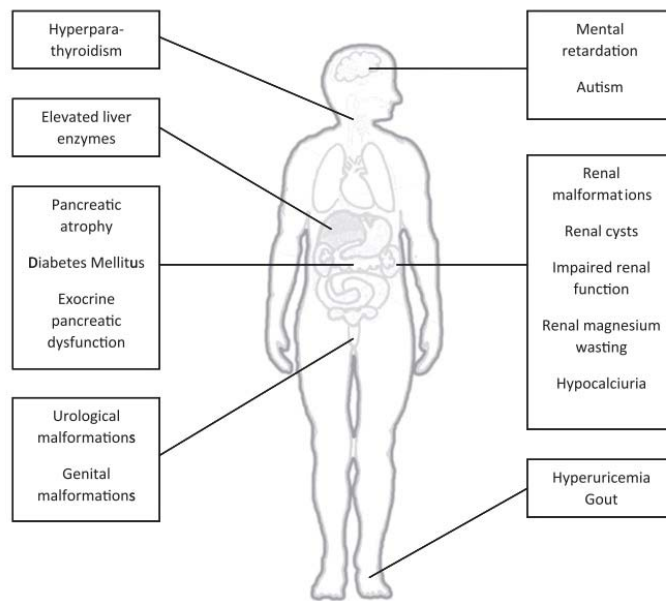


Figura 11. Manifestaciones renales y extrarenales causadas por mutaciones en *HNF1B*⁽⁸³⁾

Afectación renal:

La afectación renal es la más precoz y prevalente, con una gran heterogeneidad fenotípica (tabla7), desde malformaciones renales hasta alteraciones en el transporte tubular, con grados variables de hipomagnesemia, hipopotasemia, hiperuricemia o hipocalciuria⁽⁷⁴⁾.

Etapa prenatal	Quistes renales uni o bilaterales
	Riñones hiperecogénicos
	Riñones aumentados de tamaño
	Hipoplasia renal
Edad infantil	Quistes renales uni o bilaterales
	Agnesia o hipoplasia renal
	Riñón en herradura, riñón solitario
Edad adulta	Quistes renales uni o bilaterales
	Riñones de tamaño normal o disminuido
Alteraciones detectadas en la histología renal	Oligomeganefronia
	Enfermedad glomeruloquística
	Displasia renal
	Nefropatía túbulointersticial

La presente tesis se centra en las formas de presentación en la edad adulta que causan una NTAD. Hay pocas cohortes de pacientes adultos publicadas en la literatura; la más importante es la de Faguer⁽⁸⁴⁾, que hace hincapié en la gran heterogeneidad en cuanto a la afectación renal. En esta cohorte los pacientes presentaban una ERC de lenta evolución (una tasa media de declive del FGe de -2,45ml/min/año) con ausencia o mínima proteinuria y ausencia de microhematuria. La HTA y los episodios de gota resultaron poco prevalentes y la mayoría de las biopsias renales mostraban una fibrosis intersticial inespecífica. En cuanto a las malformaciones renales, los quistes simples fueron la lesión más característica pero no constante (62%). También objetivaron asimetría renal en un 21% de casos por atrofia renal unilateral. Otro dato objetivado fue la hipomagnesemia (62%) y la hipopotasemia (46%). La hipomagnesemia se explicó por la posible regulación de la expresión del gen *FXRD2* por parte de *HNF1b*. La mutación en el gen *FXRD2* es la causante de la hipomagnesemia autosómica dominante con hipocalciuria. El mecanismo de la hipopotasemia no fue identificado. La hipomagnesemia también ha sido descrita en otras cohortes de pacientes^{(83),(85)}, por lo que es un dato clínico de sospecha de NTAD causada por mutaciones en *HNF1B*.

Afectación extrarenal:

A pesar de la descripción inicial, la presentación extrarenal en forma de MODY, está habitualmente ausente⁽⁸⁶⁾. Cuando hay diabetes, se suele presentar en edades jóvenes (edad media de 20 años) y ser insulino dependiente⁽⁸⁷⁾. Se ha descrito un mayor riesgo de diabetes posterior al trasplante renal⁽⁸⁴⁾.

Otras malformaciones extrarenales descritas incluirían las malformaciones de tracto genitourinario, las más frecuentes son las malformaciones del útero^{(79),(88)} y las alteraciones en el funcionalismo hepático o atrofia pancreática, fundamentalmente elevación de las enzimas hepáticas y en algún caso quistes en la vía biliar⁽⁸⁶⁾.

Tabla 8. Cohortes más importantes publicadas de pacientes con mutación en <i>HNF1B</i>					
Cohortes publicadas (revista y año)	Pacientes estudiados	Pacientes diagnosticados	Fenotipo renal	Fenotipo extrarenal	Conclusiones
JASN 2016 ⁽⁸³⁾	5 adultos	3 pacientes con mutación <i>de novo</i>	3 pacientes con quistes 3 hipomagnesemia 3 hiperuricemia 3 ERC	3 diabetes 1 elevación PFH 1 malformación genital	Escasa correlación genotipo-fenotipo Posiblemente infradiagnosticado
KI 2014 ⁽⁸⁵⁾	Estudio multicéntrico con 433 pacientes	56 pacientes con mutación: 39 pediátricos y 17 adultos	Malformaciones prenatales, quistes renales bilaterales e hiperecogenicidad bilateral en pacientes pediátricos Quistes renales unilaterales e hipomagnesemia en adultos	Hipoplasia del páncreas en adultos	Proponen un Score para la sospecha clínica
CJASN 2013 ⁽⁸⁹⁾	103 pacientes de 91 familias con CAKUT severo	12 pacientes de 11 familias	Quistes renales Riñones hiperecogénicos y aumentados de tamaño	38% malformaciones extrarenales: hipoplasia o agenesia páncreas y malformaciones genital	Muchos genes implicados en CAKUT. Importancia estudio genético para consejo reproductivo. Gran variabilidad intrafamiliar
Cohorte más grande en adultos KI, 2011 ⁽⁸⁴⁾	27 adultos de 20 familias	16 pacientes con grandes deleciones 11 pacientes con mutaciones puntuales	Caída del FGE de -2.45ml/min/año 10 pacientes hipomagnesemia 11 pacientes hipokalemia 2 pacientes Sd. Fanconi	13 pacientes con DM 8 pacientes con alteración en las PFH 5 mujeres con malformación genital 2 varones con infertilidad	Fenotipo renal muy variable, no correlación fenotipo-genotipo. Las grandes deleciones o inserciones son las mutaciones más frecuentes Mutaciones <i>de novo</i> en 50% de los casos
2010 ⁽⁸²⁾	377 pacientes con diferentes malformaciones renales o NTIC con <i>UMOD</i> negativo.	10 adultos 65 niños o fetos	Pre-natal más frecuentes riñones hiperecogénicos bilaterales Postnatal más frecuente quistes Presencia de hipomagnesemia	4 pacientes con DM	No correlación fenotipo-genotipo
JASN 2009 ⁽⁹⁰⁾	91 pacientes unicéntricos	21 pacientes	Hipomagnesemia, hipermagnesuria, hipocalciuria	-	Importancia de la hipomagnesemia

NDT 2008 ⁽⁹¹⁾	151 pacientes	15 pacientes con gran deleción	13 pacientes quistes renales Rango de ERC muy amplio	10 pacientes DM 4 pacientes alteraciones de las PFH 2 pacientes atrofia pancreática 3 de 10 mujeres con malformación uterina	Deleciones del gene entero pueden ser causa de enfermedad renal quística no filiada con o sin extrarenal. Importancia de secuenciación y MLPA
JASN 2006 ⁽⁹²⁾	80 pacientes pediátricos con malformación renal diagnosticados intraútero o post nacimiento	25 pacientes (deleción gen completo 64%)	Malformaciones renales bilaterales con o sin displasia	3 pacientes alteraciones de las PFH	Ausencia de correlación fenotipo-genotipo
J MedGenet 2006 ⁽⁸⁶⁾	160 pacientes (GCKD, hiperuricemia familiar, displasia renal, malformación renal).	23 pacientes (14%)	Lo más frecuente son quistes renales	Diabetes MODY es menos frecuente de lo inicialmente descrito	No correlación fenotipo-genotipo.

Estudio genético

Se han reportado más de 60 mutaciones diferentes en el gen *HNF1B*, y la mayoría son grandes reordenamientos, es decir, deleciones del gen completo o menos frecuentemente, la deleción de un solo exón, pero se han descrito también un gran número de mutaciones puntuales de distintos tipos: *missense*, *nonsense*, *frameshift* o *splicing*⁽⁸⁵⁾. La región con más mutaciones es el exón 2, un dominio crítico para la actividad transcripcional⁽⁸⁶⁾. Las mutaciones *de novo* son muy frecuentes habiéndose descrito hasta en un 50% de los casos en algunas series^{(85),(86),(93)}. No existe una correlación genotipo-fenotipo^{(82),(83),(85),(86)}. En la mayoría de laboratorios genéticos *HNF1B* se incluye en los paneles de genes de CAKUT.

La técnica que se utiliza para el diagnóstico de los grandes reordenamientos es el MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*) o el QMPSF (*Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments*), que combinan las técnicas de hibridación, ligación y amplificación por PCR.

Faguer et al publicaron en 2014 la propuesta de un score para la sospecha de mutaciones en el gen *HNF1B*, en base manifestaciones renales y extrarenales. Sugieren que un score mayor

o igual de 8, sería altamente sugestivo por lo que se debería considerar el estudio genético⁽⁸⁵⁾. Este score tendría utilidad en los casos de malformaciones pediátricas y ayudaría al diagnóstico diferencial con otras causas de CAKUT.

Characteristics	Item	Value
Family history		+2
Antenatal renal abnormalities	Uni/bilateral abnormality by renal echography	+2
<i>Kidneys and urinary tract</i>		
Left kidney	Hyperechogenicity	+4
	Renal cysts	+4
	Hypoplasia	+2
	Multicystic and dysplastic kidney	+2
	Urinary tract malformation	+1
	Solitary kidney	+1
Right kidney	Hyperechogenicity	+4
	Renal cysts	+4
	Hypoplasia	+2
	Multicystic and dysplastic kidney	+2
	Urinary tract malformation	+1
	Solitary kidney	+1
Electrolyte or uric acid disorders	Low serum Mg ²⁺ (<0.7 mmol/l)	+2
	Low serum K ⁺ (<3.5 mmol/l)	+1
Pathological findings	Early-onset gout (> 30 years of age)	+2
	Oligomeganephronia or glomerular cysts	+1
Pancreas ^a	MODY or hypoplasia of tail and neck of the pancreas or pancreatic exocrine insufficiency	+4
Genital tract	Genital tract abnormality ^b	+4
Liver	Live test abnormalities of unknown origin ^c	+2

Figura 12. Score para la sospecha clínica de mutaciones en *HNF1B*⁽⁸⁵⁾

4.2.6 NTAD CAUSADA POR MUTACIONES EN EL GEN *REN*

Defecto genético y fisiopatología

Este es el subtipo de NTAD menos conocido y con menos casos descritos en la literatura, con tan solo 14 familias descritas^{(94),(95),(96)}. El gen *REN* codifica para la renina (OMIM 179820)⁽⁹⁷⁾, y está localizado en el cromosoma 1 (1q 32.1). Este gen está formado por 19 exones. Solo se han descrito como mutaciones patogénicas del tipo *missense* y/o pequeñas inserciones/deleciones producidas en los exones 1 y 2.

La renina está producida principalmente por el aparato yuxtglomerular del riñón. Pertenece a la familia de enzimas aspartilproteinasa y se sintetiza como una pre-pro-proteína. El

producto de la transcripción es un ARN mensajero de 1,5 kb. La proenzima tiene 340 aminoácidos, de los cuales los primeros 43 son fragmentados para dar lugar a una enzima activa que se encarga de convertir el angiotensinógeno en angiotensina, con la consecuente estimulación de la producción de aldosterona. La función del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está ampliamente descrito en la literatura⁽⁹⁸⁾. Entre otras funciones cabe destacar la regulación del tono vascular, regulación del sodio-potasio, la eritropoyesis, y múltiples funciones metabólicas y proinflamatorias⁽⁹⁸⁾.

El defecto en la producción de renina implica por lo tanto un daño en el SRAA, y un consiguiente daño en el aparato yuxtglomerular, daño de las nefronas y un daño renal progresivo.

Hay descrita en la literatura otra nefropatía causada por mutaciones en el gen *REN*, pero con un patrón de herencia autosómico recesivo (OMIM 267430), con una pérdida total de funcionamiento de la renina, implicando una mala diferenciación durante la embriogénesis del túbulo proximal produciendo una disgenesia que resulta letal durante el periodo perinatal⁽⁹⁷⁾.

Características clínicas

Los pacientes con mutación en el gen *REN* se caracterizan por presentar una anemia hipoproliferativa, con reticulocitos y niveles de eritropoyetina bajos, presente ya desde edades infantiles; hiperuricemia y gota presentes en más de la mitad de los afectados, y una enfermedad renal de lenta progresión⁽⁹⁹⁾. Al igual que el resto de subtipos de NTAD, se caracteriza por la ausencia de proteinuria y alteraciones en el sedimento de orina. Algunos de los pacientes presentan poliuria y enuresis. La edad de ERCT se ha descrito entre la cuarta y sextadécadas de la vida⁽⁹⁹⁾. No hay evidencia de la presencia de quistes renales y el tamaño de los riñones es normal o reducido⁽⁹⁹⁾. La histología renal es muy inespecífica, con focos de atrofia túbulo-intersticial y fibrosis intersticial⁽⁹⁴⁾. La inmunohistoquímica para la renina y la pro-renina está claramente disminuida en las células del aparato yuxtglomerular⁽⁹⁹⁾.

A medida que el niño entra en la adolescencia, se ha descrito una mejoría de la anemia, pero mayor aparición de gota, hipotensión e hiperpotasemia⁽⁹⁵⁾.

Tabla 9. Casos publicados de pacientes con mutación en <i>REN</i>			
Cohortes publicadas (revista y año)	Familias estudiadas	Características clínicas	Conclusiones
Zivna, 2009 ⁽⁹⁴⁾	3 familias	Desde edad pediátrica, hipotensión arterial, anemia e hiperuricemia hipouricosúrica ERC progresiva Hipofunción de la renina	Importancia de la sospecha clínica y el estudio genético de <i>REN</i>
Bleyer, 2010 ⁽⁹⁵⁾	1 familia	Anemia, hiperuricemia, defectos en la capacidad de concentración de la orina y ERC 1 paciente de 10 años se trató con fludrocortisona con mejoría de la hipotensión y del FGe	Sospechar en familias con NTAD, que presenten desde la juventud anemia, hiperuricemia, poliuria e hipotensión arterial
Beck, 2011 ⁽⁹⁶⁾	Análisis de 39 niños con hiperuricemia y ERC con estudio genético negativo para <i>UMOD</i> y <i>HNF1B</i> . 1 paciente diagnosticado, y otros miembros de la misma familia	Anemia precoz, hiperuricemia y ERC progresiva Mejoría de la anemia con el paso a la adolescencia	Enfermedad rara. Sospecharla en casos de NTAD negativa para el resto de genes y con anemia precoz Exón 1 es donde se encuentran todas las mutaciones funcionales.

Estudio genético

Dado que la mayoría de las mutaciones son tipo *missense* o pequeñas deleciones/inserciones en los exones 1 y 2, la secuenciación clásica de Sanger es el método de análisis genético de elección. Dado que actualmente se utilizan paneles de genes, incluir el gen *REN* en el panel de genes sería lo más recomendable, ya que la posibilidad de sospechar de antemano que el gen causante de la NTAD es el gen *REN* es baja.

Tratamiento y manejo

La anemia que presentan los pacientes se trata con agentes estimulantes de la eritropoyesis⁽⁹⁴⁾. En caso de hiperpotasemia debería indicarse medias dietéticas y valorar el tratamiento con fludrocortisona, aunque dado el poco número de casos, no hay suficiente experiencia clínica^{(95),(99)}. Algunos pacientes pueden tener una tendencia a la hipotensión por lo que se recomienda evitar las dietas bajas en sal, así como el tratamiento con inhibidores del SRAA.

En caso de hiperuricemia o gota, debería considerarse el tratamiento con alopurinol⁽⁹⁹⁾. La depleción de volumen y la deshidratación podrían agravar la hiperuricemia.

La disminución de la producción de renina probablemente causa una incapacidad del riñón de preservar la presión intraglomerular en caso de depleción de volumen. Se debería aconsejar a los pacientes con esta enfermedad evitar los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como los antiinflamatorios no esteroideos, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en estados de hipovolemia^{(95),(99)}.

El tratamiento de elección alcanzada la ERCT es el trasplante renal, con un buen pronóstico y sin recurrencia, ya que el injerto produciría renina de forma normal⁽⁹⁹⁾.

II. OBJETIVOS

II. Objetivos

El objetivo general de esta tesis es profundizar en el conocimiento de la NTAD tanto a nivel clínico como genético. Para ello se han planteado los siguientes objetivos concretos:

1. Seleccionar los pacientes de la Fundació Puigvert diagnosticados de NTIC; identificar los casos primarios y secundarios, así como los casos familiares.
2. Reclutar y estudiar familias con presentación clínica sugestiva de NTAD, tanto de nuestro centro como procedentes de otros centros españoles. Analizar las características clínicas y realizar el estudio genético.
3. Comparar la clínica de los pacientes con mutación en el gen *UMOD* con la de los pacientes con mutación en el gen *MUC1*.
4. Analizar la variabilidad clínica tanto intrafamiliar como interfamiliar de los pacientes con mutación en los genes *UMOD* y *MUC1*.
5. Analizar a nivel clínico y genético, pacientes con NTIC sin antecedentes familiares y valorar la rentabilidad del estudio genético.
6. Establecer un algoritmo de diagnóstico genético para los pacientes con sospecha de NTAD.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. Material y métodos

1. Diseño del estudio

El presente estudio consta de las siguientes etapas:

- **1ª etapa.** Estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes de la Fundació Puigvert con posible NTIC.

Para identificar los pacientes candidatos, se revisaron tres bases de datos de la Fundació Puigvert: el registro de etiología de la ERC en pacientes trasplantados, de donde se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de NTIC como causa de la ERCT; el registro de pacientes que en algún momento de su vida habían ingresado en el centro y se habían afiliado como NTIC, y el registro de resultados de las biopsias renales del centro desde 1999 que presentaran diagnóstico anatomopatológico de nefritis intersticial o nefroangioesclerosis. Una vez seleccionados todos los pacientes, se revisaron las historias clínicas, para identificar los pacientes con NTIC con suficiente información clínica para ser estudiados. Estos pacientes se agruparon en función de la causa de la NTIC, para finalmente seleccionar los pacientes con posible NTIC primaria.

- **2ª etapa.** Estudio de familias con clínica compatible con NTAD.

Todos los pacientes seleccionados en la primera fase, fueron divididos en dos grupos: los que tenían antecedentes familiares de nefropatía y los que no tenían. Aquellos con clínica sugestiva de nefropatía familiar (con familiares en diferentes generaciones con una enfermedad renal de características semejantes) fueron incluidos en una cohorte a la que se añadieron familias y pacientes procedentes de otros centros del Estado Español. Dado que se trata de enfermedades de muy baja prevalencia, se hizo una solicitud a través RedInRen (Red de Investigación Renal) y de la Sociedad Española de Nefrología con el fin de aumentar la cohorte de casos familiares.

Las familias con nefropatía familiar no filiada reclutadas fueron divididas en dos grupos. Uno, en el que el tipo de enfermedad renal se presentaba con proteinuria y/o microhematuria, sugiriendo afectación del glomérulo, y un segundo grupo, con una forma

de presentación sin proteinuria ni microhematuria, sugiriendo una afectación intersticial. Esta tesis se centra en las familias del segundo grupo.

- **3ª etapa.** Una vez seleccionadas las familias con sospecha de NTAD, se recogieron los datos clínicos retrospectivos de los miembros de los que se disponía información. A los pacientes en seguimiento en centros externos, se les solicitó la información clínica a sus médicos habituales a través de un formulario (ver Anexo 1).
- **4ª etapa.** Se realizó el estudio genético del caso índice, establecido como el primer paciente de la familia a partir del cual se amplió el estudio familiar, y en caso de identificar la mutación causal se realizó un análisis de segregación familiar de la mutación con el resto de familiares tanto afectados como sanos de los que se pudo obtener muestra de ADN. Más adelante se especifica cuál fue el algoritmo del estudio genético utilizado (Figura 14).
- **5ª etapa.** Se realizó el análisis estadístico de las características clínicas de los pacientes con mutación en los genes *UMOD* y *MUC1*.
- **6ª etapa.** Los pacientes con posible NTIC sin antecedentes familiares, fueron revisados de forma individualizada. Se realizó el estudio genético de los que se pudo hacer extracción de ADN y de los que estaban en seguimiento activo todavía por nefrología.

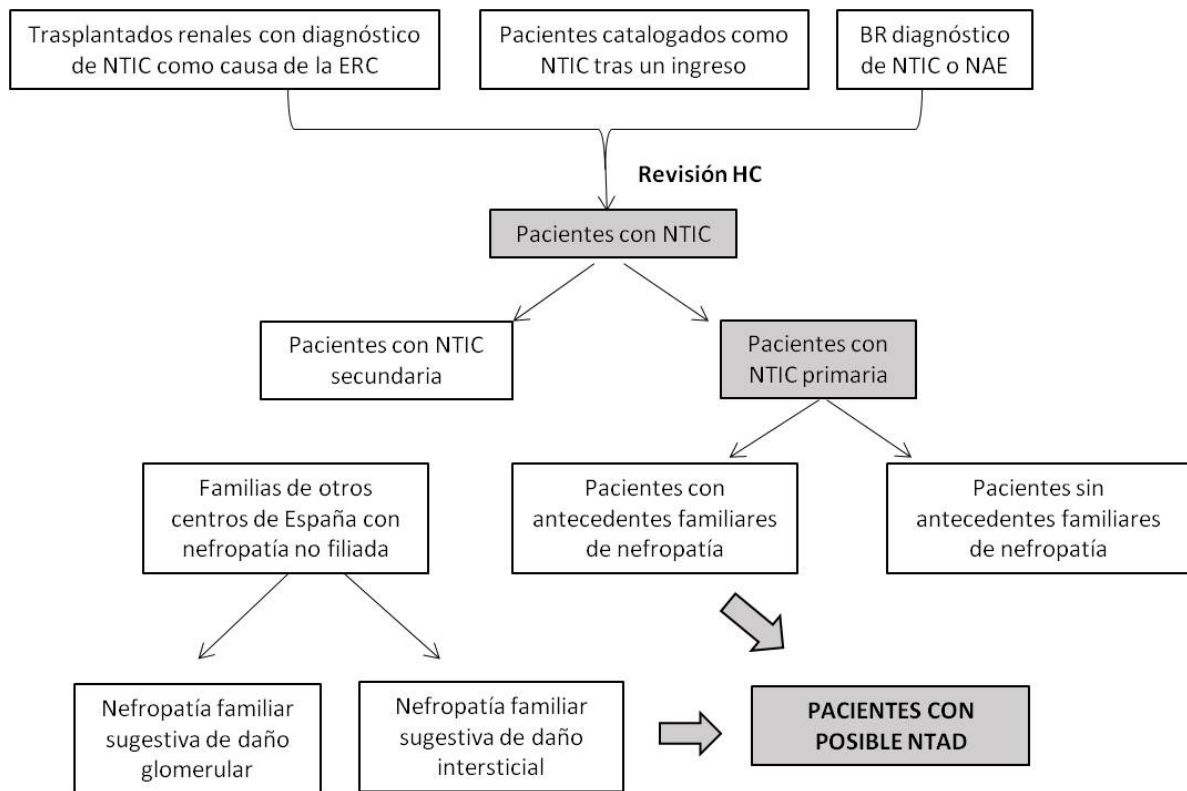


Figura 13. Algoritmo de inclusión de los pacientes con posible NTAD

2. Pacientes

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
2. Presencia de ERC de causa no filiada en más de un miembro de la familia con patrón de herencia autosómico dominante (en los casos familiares).
3. Datos sugestivos de lesión túbulointersticial en el paciente, y en los casos familiares, que varios miembros de la familia presentaran una clínica similar con sospecha de nefropatía tubulointersticial. Dichos datos son: proteinuria ausente o menor de 1gr/día, ausencia de microhematuria, biopsia renal compatible y presencia de ERC de lenta progresión. En todos los casos se descartaron posibles causas secundarias de NTAD.
4. Aceptación del paciente de participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con insuficiente información clínica para ser estudiados.
2. Pacientes que presentaran un daño de NTIC pero con antecedentes urológicos (litiasis, pielonefritis crónicas, monorrenos quirúrgicos o funcionales por daño renal crónico), historia clínica de un gran consumo de AINES u otros nefrotóxicos.
3. Pacientes con datos clínicos sugestivos de daño glomerular (proteinuria >1gr/día microhematuria, biopsia renal con lesión en los glomérulos), otras causas de ERH o pacientes con datos clínicos de HTA maligna.
4. Casos no familiares que debutaron con ERCT y, por lo tanto, sin información clínico-histológica previa.

3. Variables analizadas

- Sexo y fecha de nacimiento.
- Fecha de inclusión. Fecha en la cual se hizo el registro del paciente en la base de datos.
- Edad. Edad del paciente en el momento de la inclusión en la base de datos, en función de la fecha de nacimiento y la de inclusión.
- Fecha y edad del diagnóstico de la enfermedad renal. Edad y fecha en la que consta en los archivos de los diferentes centros que se realizó el primer diagnóstico o valoración de la enfermedad renal.
- Creatinina, filtrado glomerular (FGe) y fecha del primer análisis que se dispone del paciente. El cálculo del filtrado glomerular se realizó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault para homogeneizar el cálculo en todos los pacientes, ya que muchas de las analíticas eran antiguas y no tenían el cálculo del FGe mediante CKD-EPI.
- Creatinina, filtrado glomerular de 4 seguimientos realizados antes de alcanzar la ERCT (preferiblemente distanciados por un periodo de 5 años).
- Creatinina, filtrado glomerular y edad del último seguimiento, que coincide con la fecha de inclusión en la base de datos. Solo se registró este dato en los pacientes que aún no estuvieran en diálisis, trasplantados o fallecidos.

- Fecha y edad de ERCT. Considerada como la fecha en la que el paciente inició diálisis (tanto diálisis peritoneal como hemodiálisis), la fecha en la que el paciente se trasplantó de forma anticipada, antes de llegar a diálisis, o fallecimiento por insuficiencia renal sin llegar a realizar ningún tipo de tratamiento sustitutivo.
- Trasplante. Se recogieron datos de si el paciente había sido trasplantado renal en algún momento de su vida.
- Hiperuricemia. Se registró si el paciente tenía un diagnóstico de hiperuricemia, la fecha del diagnóstico y la edad.
- Gota. Se registró si el paciente había presentado alguna vez algún episodio de gota.
- Hipertensión arterial. Se registró si el paciente tenía un diagnóstico de hipertensión arterial, la fecha del diagnóstico y la edad.
- Poliuria y polidipsia. Se recogieron datos de si el paciente había presentado alguna vez alguno de estos síntomas. Se interrogó dirigidamente a los que estaban vivos.
- Proteinuria. Se recogieron datos de si constaba proteinuria en el momento del diagnóstico de la enfermedad renal (considerando positiva cuando fuera >300mg/día) y la cuantía (en gramos por día de proteinuria), así como de la proteinuria actual en caso afirmativo, en caso de que el paciente no estuviera aún en ERCT.
- Microhematuria. Se registró si el paciente había tenido en algún momento microhematuria.
- Ecografía. Se recogieron datos de los pacientes que dispusieran de una ecografía renal. El análisis de este dato se analizó de forma cualitativa.
- Biopsia renal. Se recogieron datos de los pacientes que dispusieran de biopsia renal de riñón nativo. El análisis de este dato se analizó de forma cualitativa.

4. Estudio genético

A todos los pacientes a los que se les realizó un análisis genético, se les extrajo sangre en un tubo con EDTA para la posterior obtención del ADN. El procedimiento para el análisis de cada uno de los genes conocidos implicados en NTAD fue el siguiente:

- **MUC1:** Genotipado de la inserción de Citosina en el VNTR de 60 pb del gen *MUC1*. La única mutación descrita en el gen *MUC1* consiste en la inserción de una única citosina en un homopolímero de 7C (*wild type*) que genera 8C (mutación) en una repetición en tándem de VNTR (*GC-rich 60-base VNTR*) en el gen *MUC1*. Para discriminar entre los homopolímeros de 7C y 8C se utiliza la enzima de restricción MwoI que digiere los homopolímeros de 7C pero no los de 8C. El procedimiento a seguir consiste en la digestión del DNA genómico con la enzima de restricción MwoI, amplificación por PCR del VNTR-60 pb, digestión del producto amplificado con MwoI y finalmente, genotipado por SNaPshot⁽²⁾.
- **UMOD:** Amplificación por PCR y secuenciación de los de los exones 3 y 4 del gen *UMOD* a partir del DNA genómico mediante secuenciación Sanger. En estos exones se localizan la mayoría (39/40) de mutaciones descritas en el gen *UMOD* hasta la actualidad, según la base de datos *The Human Gene MutationDatabase*.
- **REN:** como se ha comentado anteriormente, todas las mutaciones descritas en la literatura se localizan en el exón 1, por lo que es el único exón estudiado mediante secuenciación Sanger.
- **HNF1B:** La detección de variantes de cambio de aminoácido se realiza mediante amplificación y secuenciación Sanger de los 9 exones del gen *HNF1B*. Para la identificación de deleciones/duplicaciones de uno o varios exones del gen *HNF1B* se ha utilizado la técnica de QMPSF (*Quantitative Multiplex PCR of Short FluorescentFragments*) o MLPA (*Multiplex LigationProbeAmplification*).

A partir del año 2014 en nuestro centro se realiza el diagnóstico genético mediante secuenciación masiva de un panel de 140 genes causantes o asociados a ERH en la mayoría de pacientes con ERH. Este panel incluye los genes *UMOD*, *REN* y *HNF1B*, entre otros, no obstante, en las NTAD no es el método de elección puesto que una de las principales causas genéticas de NTAD, la mutación insC en el VNTR del gen *MUC1*, no puede ser detectada ni por esta técnica ni mediante secuenciación de Sanger.

El algoritmo de diagnóstico genético utilizado en nuestro centro se muestra en la figura 14.

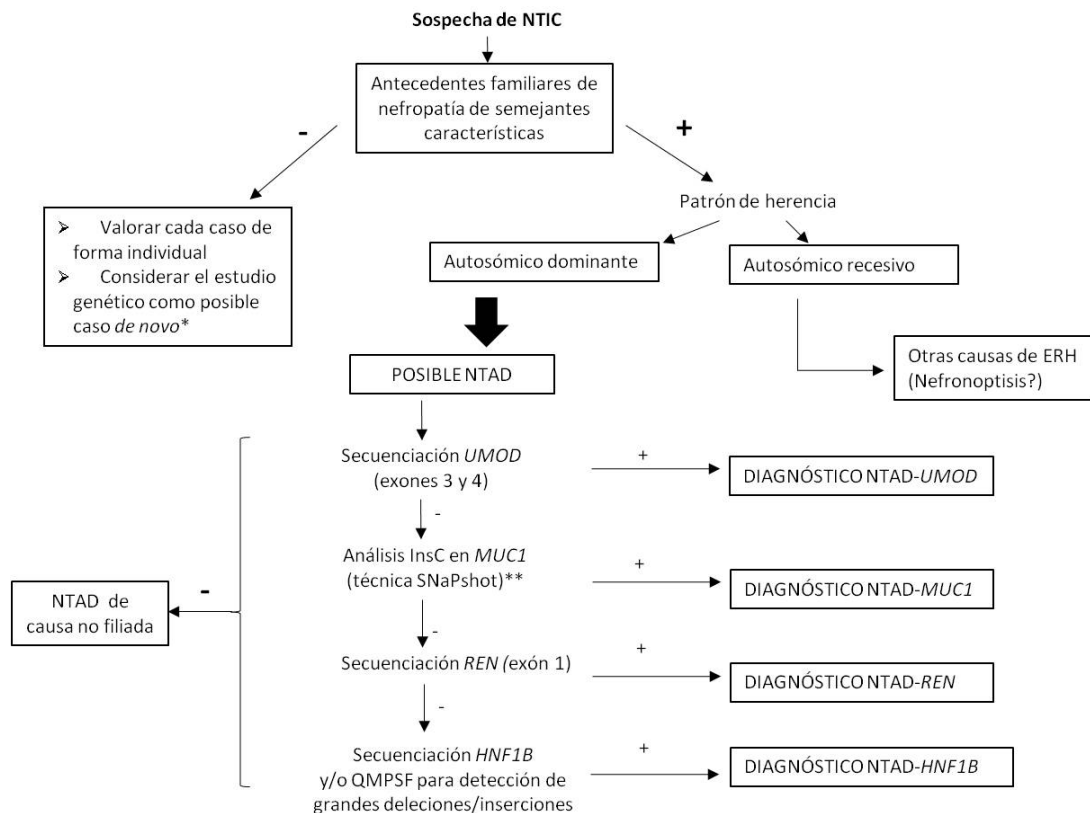


Figura 14. Algoritmo de estudio genético de los pacientes con sospecha de NTIC. Los pacientes sin antecedentes familiares (*), se consideraron de forma individualizada en función de si había una historia clínica que hiciera sospechar en la mutación de alguno de los genes. Al inicio del estudio, no se conocía el gen *MUC1* sino solo su locus, por lo que inicialmente alguna familia fue estudiada con ligamiento, que posteriormente se amplió al estudio del gen (**).

5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó únicamente de los casos familiares con mutaciones en los genes *UMOD* y *MUC1*, dado que son los más frecuentes.

El análisis estadístico se realizó con el software: SAS v9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Las decisiones estadísticas se consideraron tomando como nivel de significancia la cifra de 0,05.

Análisis descriptivo:

Se obtuvieron tablas resumen para cada una de las variables de la base de datos siguiendo el siguiente procedimiento:

- Variables cualitativas: Tabla de frecuencias con las frecuencias absolutas (N) y relativas (%). Estas variables se representaron con frecuencias y porcentajes. Las

variables cualitativas estudiadas fueron: mutación identificada (*UMOD* o *MUC1*), sexo (masculino o femenino), trasplante renal (si/no), hiperuricemia (si/no), gota (si/no), HTA (si/no), poliuria (si/no), polidipsia (si/no), proteinuria (si/no), microhematuria (si/no), descripción de la ecografía renovesical y descripción de la biopsia renal.

- Variables cuantitativas: Tabla con los estadísticos de resumen: N, media, mediana, desviación estándar, y valores mínimo y máximo. Estas variables se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas fueron: edad del paciente, edad de diagnóstico de la ERC, creatinina y FGe en las diferentes edades de seguimiento, edad de ERCT, edad de diagnóstico de la hiperuricemia, edad de diagnóstico de la HTA y cantidad de proteinuria.

Análisis bivariado:

Se realizaron pruebas bivariadas utilizando la variable gen causal como variable explicativa siguiendo el siguiente procedimiento:

- Variables cualitativas: las variables se compararon mediante el test Chi-Cuadrado o la prueba Exacta de Fisher, en función del cumplimiento de los criterios de aplicación.
- Variables cuantitativas: las variables se compararon mediante la T-Test o Test de Mann-Whitney-Wilcoxon, en función del cumplimiento de los criterios de aplicación.

Análisis de supervivencia:

Se analizó el tiempo hasta ERCT en función de las variables gen causal, sexo, y gen causal y sexo conjuntamente.

En primer lugar, se realizaron pruebas bivariadas entre el tiempo hasta ERCT y el gen causal, donde se calculó el porcentaje de datos censurados para cada grupo (pacientes que aún no hubieran alcanzado la ERCT), la estimación de los percentiles de tiempo de supervivencia (P25, P50 y P75), y la representación de las curvas de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier. La comparación entre las dos curvas de supervivencia se realizó a partir de las pruebas de Log-Rank y el test de Wilcoxon.

A continuación, se ajustó un modelo de Cox de riesgos proporcionales. A partir de este modelo se pudo comparar el tiempo hasta ERCT según el gen causal considerando la familia como un efecto aleatorio. Se estimaron los *Hazard Ratios* (HR) con intervalo de confianza del

95%. Adicionalmente se ajustó un segundo modelo añadiendo las variables sexo y edad de diagnóstico como covariables.

Para analizar la variabilidad entre familias se representó gráficamente el tiempo hasta a ERCT (sólo de los pacientes que habían llegado a ERCT) en función de la familia. Se analizó la homogeneidad de variancias entre familias mediante el test de Levene. Para cada familia con más de dos pacientes con ERCT se calculó la variabilidad y se comparó esta variabilidad en función del gen mutado, *UMOD* o *MUC1*, mediante un t-test.

Adicionalmente se realizó un análisis de supervivencia para comparar las familias.

Evolución del Filtrado Glomerular estimado (FGe):

Se representó la evolución de la variable FG a lo largo del tiempo (edad en el momento de la visita) mediante gráficos de líneas, para cada familia y en función del gen mutado, *UMOD* o *MUC1*.

A continuación, se ajustó un modelo de regresión lineal considerando la familia como un factor aleatorio y las medidas repetidas entre individuos. Como variables explicativas se consideraron la edad de diagnóstico, el grupo, el tiempo y las interacciones entre gen mutado y edad de diagnóstico, y entre gen mutado y tiempo.

6. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Puigvert. Todos los pacientes incluidos fueron adecuadamente informados de todos los objetivos y procedimientos del estudio y firmaron su consentimiento informado en el momento de la extracción de la sangre para la obtención del ADN. En todo momento se aplicó la Declaración de Helsinki.

IV. RESULTADOS

IV. Resultados

1. Cohorte de pacientes con sospecha de NTIC

Tras la revisión de las bases de datos e historias clínicas se obtuvieron los datos que se muestran en la figura 15.

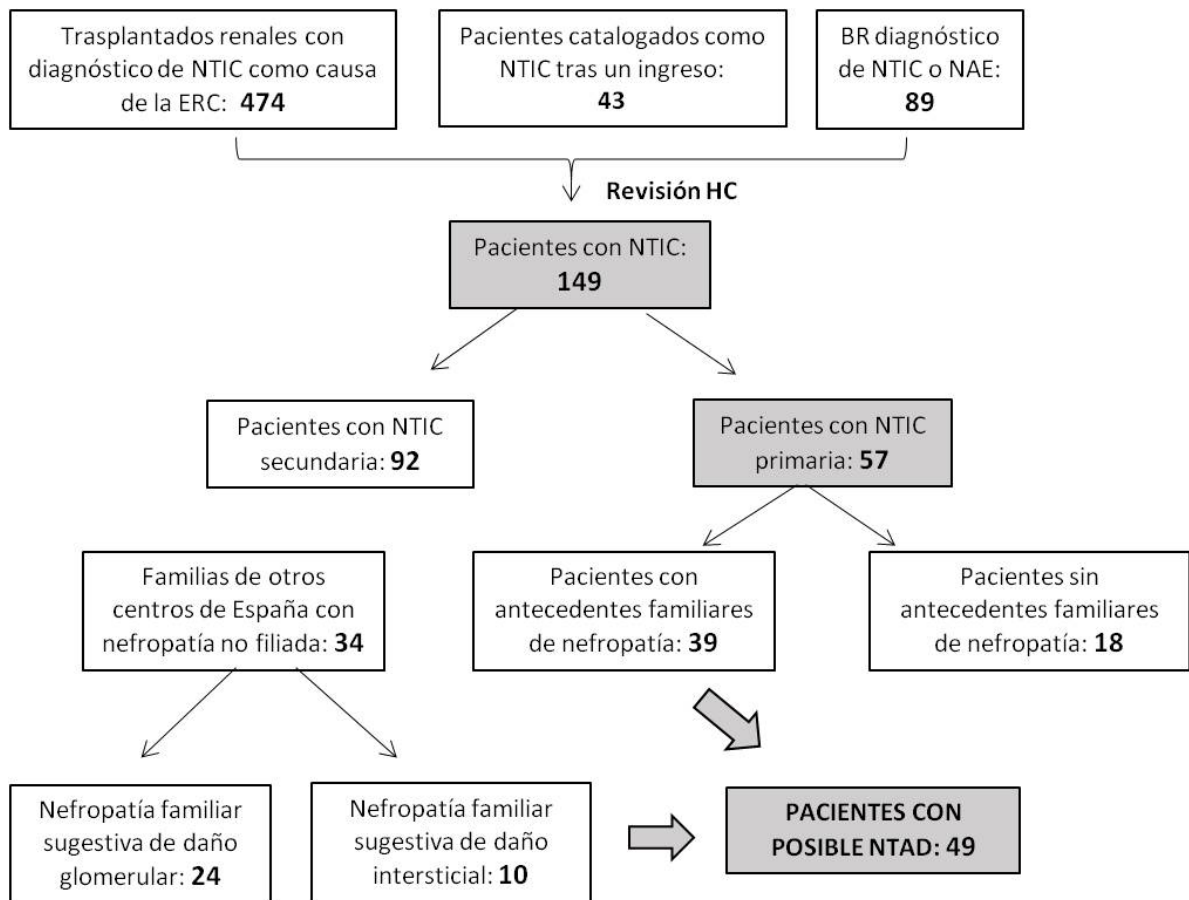


Figura 15. Algoritmo para la selección de pacientes con posible NTAD.

En la tabla 10 se detallan las causas de NTIC orientadas como secundarias.

Tabla 10. Causas de NTIC secundaria	
Pacientes con NTIC secundaria a patología urológica (pielonefritis/litiasis/monorrenos funcionales)	69
Pacientes con NTIC secundaria a patologías sistémicas/autoinmunes (Síndrome de Sjögren, nefritis túbulointersticial con uveítis, mieloma)	8
Pacientes con NTIC por AINES	5
Pacientes con NTIC por litio	2
Pacientes con NTIC por Ciclosporina	1
Pacientes con NTIC Granulomatosa/tuberculosis	7

2. Familias con clínica sugestiva de NTAD

Cada familia con sospecha de NTAD, fue estudiada a nivel genético considerando el algoritmo anteriormente indicado en materiales y métodos (Figura 14). En la tabla 11 se indica el resultado del estudio genético, especificando la mutación identificada en caso positivo. También se resumen las características clínicas del caso índice, detallando la edad de diagnóstico de la ERC, la edad de ERCT o estadio actual de la ERC y las características clínicas para la sospecha de NTAD.

Familia	Mutación identificada	Características fenotípicas del caso índice de la familia		
		Edad diagnóstico ERC	Edad ERCT o estadio actual de la ERC	Características clínicas para la sospecha de NTAD
NFNF-02	<i>UMOD</i> c.584G>A(p.C195Y)	20a	ERCT 39a	Hiperuricemia, poliuria, polidipsia. BR con FIAT
NFNF-04	<i>UMOD</i> c.606G>C(p.W202C)	31a	ERCT 47a	Hiperuricemia desde 27a, ECO normal
NFNF-08	NO	-	ERCT 56a	Hiperuricemia, proteinuria negativa
NFNF-12	<i>MUC1</i> c.428dupC	44a	ERCT 53a	Proteinuria negativa, no hay BR
NFNF-17	NO	53a	ERCT 72a	BR con NTIC, proteinuria <1g/día, hiperuricemia
NFNF-18	NO	56a	ERC 3B 64a	Poliuria, polidipsia, hiperuricemia, proteinuria negativa, quistes renales simples bilaterales
NFNF-19	<i>MUC1</i> c.428dupC	46a	ERCT 56a	Hiperuricemia, no hay BR, HTA mal control, proteinuria <1g/día

NFNF-20	NO	40a	ERC 4 62a	Hiperuricemia, proteinuria negativa, riñones pequeños
NFNF-23	<i>MUC1</i> c.428dupC	40a	ERC 4 45a	Riñones pequeños, proteinuria negativa
NFNF-24	NO	70a	ERC 4 80a	Hiperuricemia, riñones tamaño normal y quistes bilaterales. Proteinuria negativa
NFNF-26	<i>MUC1</i> c.428dupC	23a	ERCT 49a	Proteinuria negativa, riñones pequeños, BR no concluyente
NFNF-28	NO	48a	ERCT 56a	Hiperuricemia y gota desde 30a. Eco quistes renales corticales
NFNF-32	<i>MUC1</i> c.428dupC	34a	ERCT 40a	Hiperuricemia, riñones tamaño normal y quistes bilaterales
NFNF-36	<i>UMOD</i> c.172G>A p.(Gly58Ser) mutación en homocigosis	33a	ERCT 34a	No hiperuricemia, proteinuria negativa. Un hermano ERCT 43a. Padre fallecido de forma precoz.
NFNF-37	NO	27a	ERC 3b 49a	Hiperuricemia y gota desde juventud, proteinuria negativa
NFNF-38	NO	-	ERC 3b 44a	Hiperuricemia, proteinuria negativa, no BR
NFNF-39	NO	67a	ERC 4 80a	Quistes renales, hiperuricemia desde 52a, proteinuria negativa
NFNF-40	NO	60a	ERCT 83a	Proteinuria <1g/d, BR compatible con NTIC. Ausencia hiperuricemia
NFNF-41	NO		ERC 4 72a	Hiperuricemia + gota desde 40a. Proteinuria <0,5g/d, quistes renales sinusales
NFNF-45	NO	30a	ERC 3A 37a	Ausencia proteinuria, riñones pequeños, hiperuricemia
NFNF-47	NO		ERCT 44a	Hipoplasia renal bilateral, ausencia proteinuria. Madre y hermana con hipoplasia renal + ERC
NFNF-50	<i>MUC1</i> c.428dupC	32a	ERCT 46a	Poliuria, polidipsia, hiperuricemia + gota, quistes corticomedulares bilaterales
NFNF-52	<i>UMOD</i> c.827T>G p.(Leu276Arg)	25a	ERCT 50a	Poliuria, polidipsia, riñones pequeños, ausencia proteinuria
NFNF-53	NO	30a	ERC 4 33a	Ecografía múltiples quistes medulares, proteinuria <0,5g/día
NFNF-55	NO		ERCT 39a	Gota + hiperuricemia, atrofia renal bilateral
NFNF-56	<i>MUC1</i> c.428dupC	75a	ERC 4 79a	Hiperuricemia + gota, ausencia proteinuria, ecografía renal normal
NFNF-57	<i>MUC1</i> c.428dupC	40a	ERCT 44a	HTA, hiperuricemia, ausencia proteinuria
NFNF-61	NO	33a	ERCT 48a	HTA, hiperuricemia, ausencia proteinuria, quistes renales

NFNF-63	NO	68a	ERC 3A 71a	Ausencia proteinuria, ecografía renal normal, patrón de ERC AD en 2 generaciones
NFNF-64	<i>MUC1</i> c.428dupC		ERC 4 51a	BR sugestiva de NTIC, hiperuricemia
NFNF-65	NO	54a	ERC 4 55a	Proteinuria <1g/día, no hiperuricemia, ecografía normal
NFNF-66	<i>UMOD</i> c.764G>A p.(Cys255Tyr)	36a	ERC 3A 38a	Hiperuricemia desde 30a, ausencia proteinuria, riñones normales 1 quiste en riñón izquierdo
NFNF-67	NO	66a	ERCT 70a	Hiperuricemia y gota desde los 45ª, HTA
NFNF-68	NO	62a	ERC 3B 64a	HTA. Gota desde 60ª
NFNF-69	NO	45a	ERC 3B 56a	Litiasis + hiperuricemia desde 30ª, gota desde 48ª
NFNF-70	NO	40a	ERC 3B 46a	Hiperuricemia, gota
NFNF-72	<i>MUC1</i> c.428dupC	18a	ERCT 19a	BR con FIAT, HTA. Hermana y sobrino con ERCT antes de los 30ª. Padres fallecidos.
NFNF-74	<i>MUC1</i> c.428dupC	31a	ERC 4 32a	Ausencia proteinuria, hiperuricemia, BR sugestiva de NTIC, HTA
NFNF-75	NO	65a	ERC 3B 70a	Hiperuricemia, ausencia de proteinuria, Eco renal normal, BR con FIAT
NFNF-76	<i>UMOD</i> c.155G>A p.(Ala39Thr)		ERCT 82a	Ausencia proteinuria, no hiperuricemia, no BR
NFNF-77	<i>MUC1</i> c.428dupC	49a	ERC 3A 52a	No hiperuricemia, no BR, ausencia proteinuria
NFNF-79	NO	63a	ERC 3B 70a	Proteinuria <0.5g/día, hiperuricemia desde 63ª
NFNF-80	<i>MUC1</i> c.428dupC	54a	ERC 3B 72a	Hiperuricemia, ausencia proteinuria
NFNF-81	<i>MUC1</i> c.428dupC	33a	ERC 4 40a	Hiperuricemia, ausencia proteinuria
NFNF-82	<i>MUC1</i> c.428dupC		ERCT 35a	Hiperuricemia + gota, ausencia proteinuria
NFNF-83	<i>UMOD</i> c.764G>A p.(Cys255Tyr)	49a	ERC 4 64a	Hiperuricemia, HTA, ausencia proteinuria, no BR
NFNF-84	<i>UMOD</i> c.947A>C p.(Gln316Pro)	59a	ERCT 64a	Hiperuricemia, ausencia proteinuria
NFNF-85	<i>MUC1</i> c.428dupC	54a	ERCT 57a	Hiperuricemia, no gota, ausencia proteinuria
NFNF-86	<i>UMOD</i> c.764G>A p.(Cys255Tyr)	55a	ERC 3B 64a	Hiperuricemia + gota, HTA, ausencia proteinuria

3. Familias con mutación en el gen *UMOD* y *MUC1*

Del total de 49 familias con clínica sugestiva de daño túbulointersticial crónico se identificó la mutación causal en 25 (51%).

Tabla 12. Familias identificadas con mutación en *UMOD* y *MUC1* sobre el total de familias sugestivas de NTAD

MUTACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>UMOD</i>	9/49	18,3%
<i>MUC1</i>	16/49	32,6%

En la tabla 13 se detalla de cada familia con mutación en *UMOD* o *MUC1*, el número de miembros afectados de los que se disponía de información clínica, y se indica la edad media de llegada a ERCT de la familia. En el anexo 2 se han incluido los pedigrís de algunas de las familias (se marca con una flecha el caso índice).

Tabla 13. Familias con mutación en *UMOD* y *MUC1*

Familia	Gen mutado	Nº de miembros de la familia con nefropatía (con información clínica disponible)	Nº de miembros con ERCT	Edad media de ERCT
NFNF-02	<i>UMOD</i>	9 (6)	3	50
NFNF-04	<i>UMOD</i>	3 (3)	1	48
NFNF-12	<i>MUC1</i>	9 (7)	5	49
NFNF-19	<i>MUC1</i>	8 (7)	6	56
NFNF-23	<i>MUC1</i>	4 (4)	3	43
NFNF-26	<i>MUC1</i>	10 (10)	6	43
NFNF-32	<i>MUC1</i>	9 (8)	5	40
NFNF-36	<i>UMOD</i>	4 (4)	2	40
NFNF-50	<i>MUC1</i>	8 (7)	6	49
NFNF-52	<i>UMOD</i>	13 (10)	8	56
NFNF-56	<i>MUC1</i>	32 (12)	5	44
NFNF-57	<i>MUC1</i>	3 (3)	2	45
NFNF-64	<i>MUC1</i>	11 (10)	3	58
NFNF-66	<i>UMOD</i>	7 (5)	3	56
NFNF-72	<i>MUC1</i>	3 (3)	3	22
NFNF-74	<i>MUC1</i>	6 (1)	0	*
NFNF-76	<i>UMOD</i>	4 (3)	3	78
NFNF-77	<i>MUC1</i>	6 (5)	0	*
NFNF-80	<i>MUC1</i>	4 (4)	3	65

NFNF-81	<i>MUC1</i>	6 (6)	3	41
NFNF-82	<i>MUC1</i>	3 (1)	1	35
NFNF-83	<i>UMOD</i>	3 (3)	0	*
NFNF-84	<i>UMOD</i>	3 (3)	2	51
NFNF-85	<i>MUC1</i>	2 (2)	1	57
NFNF-86	<i>UMOD</i>	4 (4)	1	52

* Familias en las que aún ningún miembro estudiado, ha llegado a ERCT

Todas las familias identificadas presentaron la mutación en heterocigosis excepto la familia NFNF-36. Se trata de una familia consanguínea. A dos de los hijos se les detectó la mutación en homocigosis y presentaron una ERC progresiva con una media de edad de ERCT de 38,5 años. La madre y el otro hijo, que presentaron la mutación en heterocigosis, tenían una función renal normal, con 65 y 45 años respectivamente.

4. Características clínicas de los pacientes en función del gen causante de la NTAD

Se indica en la siguiente tabla las características clínicas de los dos grupos, según si tenían mutación en *UMOD* o *MUC1*.

Variable	Familias con NTAD- <i>UMOD</i>	Familias con NTAD- <i>MUC1</i>	Valor p
N familias	9	16	-
N pacientes	44	90	-
Sexo femenino	16 (39%)	41 (46%)	0,484
Edad de diagnóstico	32,4±13,1	40,8±13,5	0,032*
Hiperuricemia	20 (87%)	28 (53,8%)	0,006*
Edad de diagnóstico de la hiperuricemia	36,6±17,6	36,8±22	0,743
Gota	4 (23,5%)	3 (6,8%)	0,066
Hipertensión	12 (63,2%)	30 (65,2%)	0,874
Poliuria	5 (29,4%)	3 (10,7%)	0,226
Polidipsia	4 (23,5%)	2 (7,1%)	0,180
Proteinuria	2 (9,5%)	12 (22,6%)	0,194
Microhematuria	0 (0%)	4 (8%)	0,567

* Diferencias estadísticamente significativas considerado $p < 0.05$. Análisis bivariado de las características clínicas entre los dos grupos. Las variables cuantitativas se representan como media \pm desviación estándar y las variables cualitativas se expresan como N (%)

Se objetivó una edad de diagnóstico significativamente más precoz en los pacientes con mutación en el gen *UMOD* ($p=0,032$). La prevalencia de la hiperuricemia resultó más alta entre los pacientes con mutación en el gen *UMOD* (87%) en comparación con los pacientes

con mutación en el gen *MUC1*(53,8%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.006$). La edad media de diagnóstico de la hiperuricemia fue semejante en ambos grupos, 36,6 años en el grupo de pacientes con mutación en el gen *UMOD* y 36,8 años en el grupo de pacientes con mutación en *MUC1* ($p=0,74$). La prevalencia de gota entre los dos grupos también fue mayor en el grupo de pacientes con mutación en *UMOD* (23,5%) en comparación con el grupo de pacientes con mutación en *MUC1* (6,8%), pero sin llegar a alcanzar significación estadística ($p=0,066$).

Las diferencias entre las otras variables como el sexo, la presencia de hipertensión arterial o clínica de poliuria o polidipsia, no resultaron estadísticamente significativos entre los dos grupos.

En cuanto a la proteinuria, se recogieron datos clínicos de 76 pacientes, de los cuales, 14 presentaban una discreta proteinuria (18,4%). Dos de los pacientes tenían mutación en el gen *UMOD*, con una proteinuria media de 0,45g/día, y 12 tenían mutación en *MUC1*, con una proteinuria media de 0,67g/día ($p>0,05$). Solamente se registraron 3 pacientes con proteinuria mayor de 1gr/día, y todos tenían mutación en *MUC1*. Uno de ellos (NFNF-26, paciente IV:5) fue diagnosticado en la fase terminal de la ERC, presentaba hipertensión y no se disponían de datos clínicos previos. El segundo paciente (NFNF-50, paciente IV:1) fue diagnosticado a los 42 años de una ERC estadio 3b con una proteinuria mayor de 1gr/día, pero no fue biopsiado y fue trasplantado 5 años después. El tercer paciente (NFNF-56, paciente V:12) fue diagnosticado de una ERC estadio 3A con hipertensión arterial. Se le realizó una biopsia renal que mostró fibrosis y atrofia túbulo-intersticial.

Se obtuvo información del sedimento de orina en 70 pacientes, 4 de los cuales presentaron microhematuria, todos ellos con mutación en el gen *MUC1*.

No se objetivaron manifestaciones extrarenales en ninguno de los dos grupos.

4.1 Características ecográficas e histológicas

Se obtuvo información de las ecografías renales de 59 de los 134 pacientes (16 pacientes con mutación en el gen *UMOD* y 43 pacientes con mutación en el gen *MUC1*). Los hallazgos ecográficos se reflejan en la tabla 15.

Tabla 15. Resultados de las ecografías de los pacientes con mutación en *UMOD* y en *MUC1*

	Nº pacientes con información de la Ecografía	Ecografía normal	Quistes corticales	Quistes medulares	Riñones hiperecogénicos y con quistes corticales	Riñones hiperecogénicos y reducidos tamaño	Asimetría renal
Mutación <i>UMOD</i>	16	5	2	0	0	8	1
Mutación <i>MUC1</i>	43	17	12	0	6	8	0
TOTAL	59	22	14	0	6	16	1

Se obtuvo información de las biopsias renales de 23 de los 134 pacientes (2 pacientes con mutación en el gen *UMOD* y 21 pacientes con mutación en el gen *MUC1*). Los resultados de las biopsias fueron:

Tabla 16. Resultados de las biopsias renales de los pacientes con mutación en *UMOD* y en *MUC1*

	Nº pacientes con biopsia renal	Normal	FIAT	FIAT + ectasia microquística	Nefritis intersticial crónica	Otros (ej. muestra insuficiente, esclerosis glomerular)
Mutación <i>UMOD</i>	2	0	1	1	0	0
Mutación <i>MUC1</i>	21	0	6	5	4	6
TOTAL	23	0	7	6	4	6

4.2 Supervivencia renal

Se analizó el tiempo hasta llegada a ERCT según la mutación. De los 131 pacientes estudiados, 75 llegaron a alcanzar la fase de ERCT.

La mediana de supervivencia renal en el grupo de pacientes con mutación en *MUC1* resultó de 51 años, mientras que en el grupo de pacientes con mutación en *UMOD* resultó de 56

años, siendo la diferencia entre estas dos medianas estadísticamente significativa ($p=0,03$). No se objetivaron diferencias entre ambos sexos. A 43 de los pacientes se les realizó trasplante renal (57,3%) sin eventos relacionados con la enfermedad renal de base.

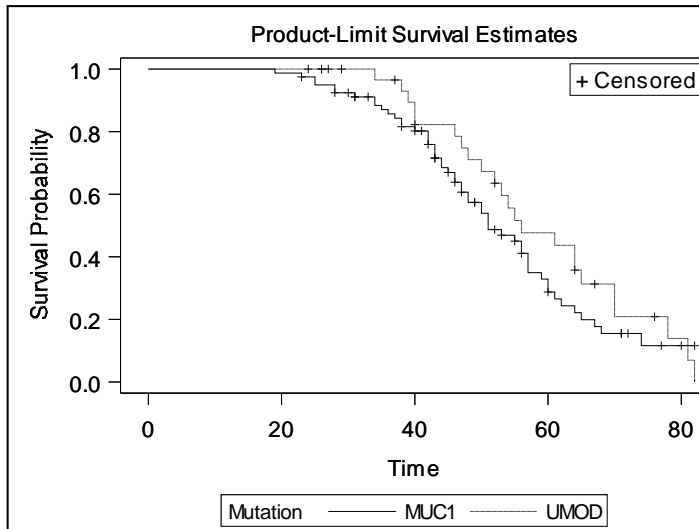


Figura 16. Curva de supervivencia de NTAD-*MUC1* y NTAD-*UMOD*

4.3 Variabilidad de la evolución de la ERC entre familias

La variabilidad entre los miembros de las familias, considerando la edad de ERCT, no resultó estadísticamente significativa ($p=0,262$), y tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las familias con mutación en *UMOD* ($p=0,262$) ni entre las familias con mutación en *MUC1* ($p=0,230$).

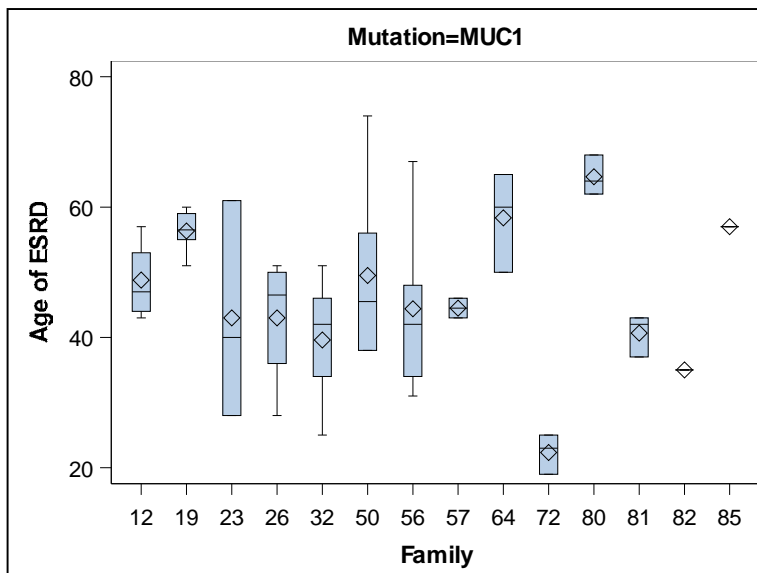
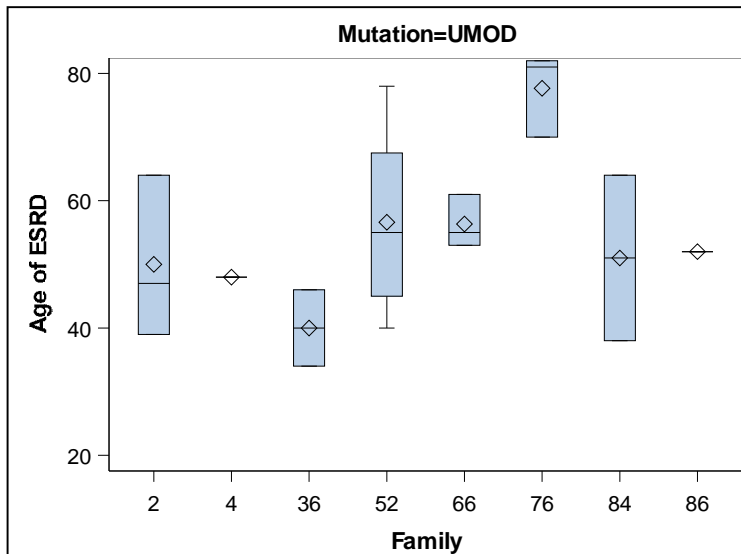


Figura 17. Representación gráfica la dispersión en cuanto a la edad de ERCT de cada familia, en función del gen causante. Las familias que aún no tienen ningún miembro con ERCT, no han sido representadas. Las cajas representan el recorrido intercuartílico, el rombo corresponde a la media y la línea central corresponde a la mediana.

Considerando los diferentes estadios de enfermedad renal en función de la edad y comparando entre familias con el mismo gen mutado, y comparando dentro de una misma familia, sí que se observó una gran variabilidad (no cuantificada). Por ejemplo, entre las familias con mutación en el gen *MUC1*, la NFNF-72 con 3 miembros afectados, tenía una media de ERCT de 22 años, mientras que la NFNF-77, tenía 6 miembros afectados con una

media de 50 años, y ninguno había llegado todavía a ERCT. En el anexo 2 se muestran los pedigrís de diferentes familias y se puede ver la gran variabilidad clínica entre miembros de una misma familia.

4.4 Análisis de evolución del filtrado glomerular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la velocidad de declive de filtrado glomerular y el gen causal (p -valor=0,159). La tasa de caída del FG en el grupo de pacientes con mutación en *UMOD* fue de una media de -3 ml/min/año y en el grupo de pacientes con mutación en *MUC1* la media fue de -3,9 ml/min/año.

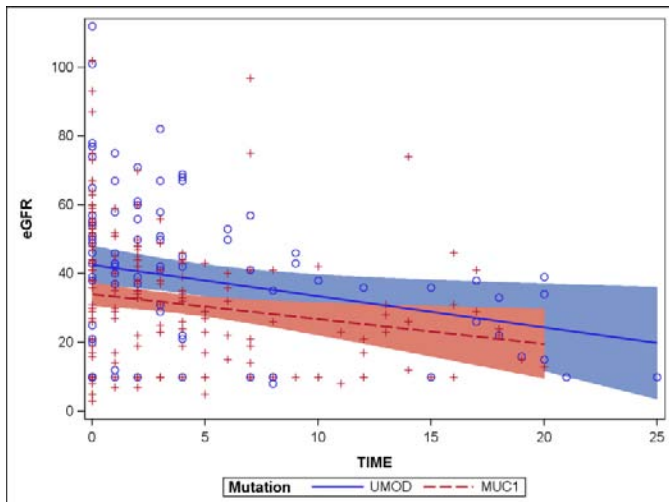


Figura 18. Representación gráfica de la caída del FGe (eGFR) a lo largo del tiempo en función del gen mutado.

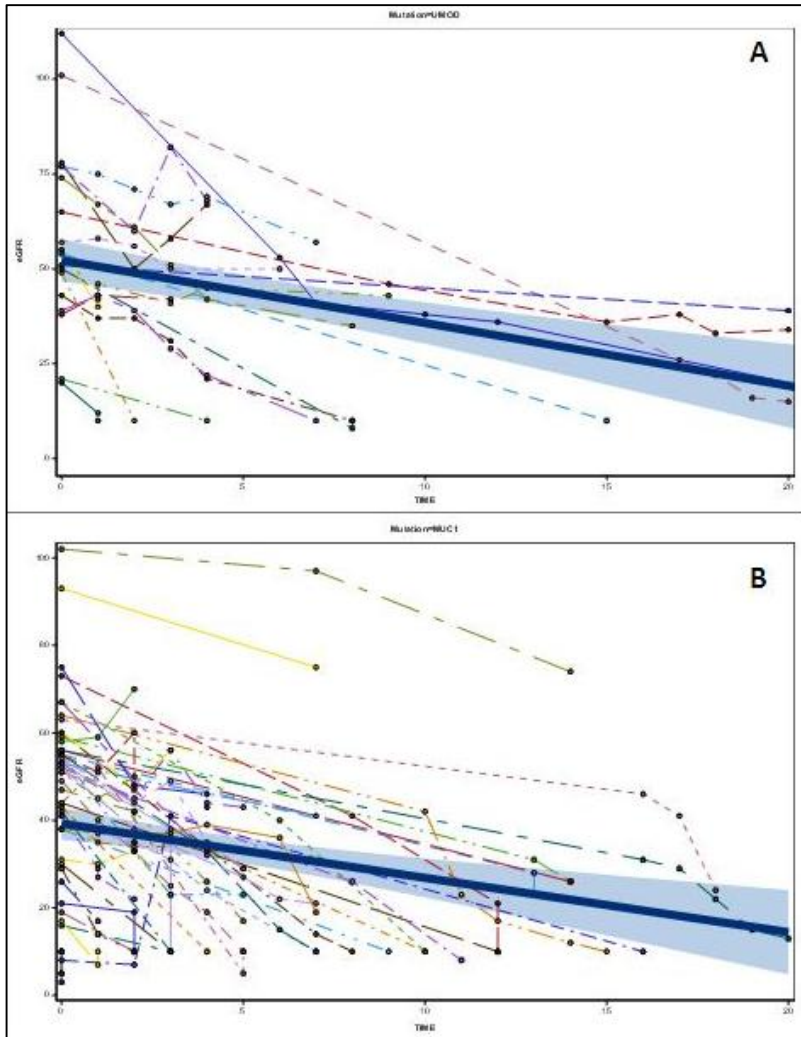


Figura 19. Representación gráfica de la caída del FGe (eGFR) en función del tiempo en los diferentes pacientes identificados con mutación el gen *UMOD* (A) y *MUC1* (B). Cada línea representa un paciente con los diferentes valores de FGe que se dispone a lo largo del tiempo.

5. Pacientes con NTIC de causa no filiada y sin antecedentes familiares

A los 18 pacientes con NTIC de causa no filiada, y sin constancia de antecedentes familiares, se les añadieron 5 pacientes con las mismas características que provenían de otros centros del Estado. Se realizó el estudio genético de todos ellos sin encontrar ninguna mutación.

V. DISCUSIÓN

V. Discusión

La NTAD se considera una enfermedad renal rara, pero dado que la presentación clínica y la lesión histológica son inespecíficas, el estudio genético aún no se realiza de forma rutinaria, por lo que seguramente muchos casos no son diagnosticados. La prevalencia de los diferentes tipos de NTAD no ha sido bien establecida, pero sin duda, las mutaciones de los genes *UMOD* y *MUC1* son las más frecuentes.

1. Cohorte de pacientes con sospecha de NTIC

La primera fase de esta tesis de evaluación de pacientes con diagnóstico de NTIC resultó compleja dado que muchos diagnósticos de pacientes estaban mal clasificados o con escasez de información clínica. Del total de pacientes analizados, sólo el 10% fueron considerados como afectados de una NTIC sin una causa secundaria evidente. De ellos, el 30% no tenían antecedentes familiares conocidos de patología renal semejante, y el 70% sí que tenían, por lo que fueron incluidos en la cohorte de nefropatías familiares no filiadas de nuestro centro.

Un aspecto que resultó llamativo fue el escaso número de pacientes con NTIC primaria sin antecedentes familiares. Uno de los posibles motivos es que estos pacientes se escapan con frecuencia de los registros de diagnósticos en el hospital, ya que o bien no han ingresado nunca o bien no han sido biopsiados. Otra de las causas es posiblemente el diagnóstico tardío dado que la manifestación clínica es poco llamativa y puede escaparse del seguimiento nefrológico hasta fases avanzadas de la enfermedad. El hecho de tener familiares afectados es probablemente un motivo de consulta en los pacientes aun en ausencia de síntomas.

A diferencia de otras causas de ERC y ERCT, la causada por NTIC está peor identificada y registrada, por lo que es difícil conocer su prevalencia real. La etiología es muy variada y la patogenia poco conocida.

En el registro europeo de pacientes con ERC, no se especifica ni la incidencia anual ni la prevalencia de este tipo de nefropatía, generalmente se incluyen en el término “otras

causas”, ya que es mucho menos frecuente que otras etiologías de la enfermedad renal como la diabetes, la hipertensión o las glomerulopatías.

Según el registro catalán de pacientes con enfermedad renal del 2014, en relación a la incidencia, la nefropatía diabética y las nefropatías de etiología desconocida fueron la primera causa de ERCT (22,0% y 31,6%, respectivamente), seguidas de la nefropatía vascular (12,4%). En relación a la prevalencia, la patología glomerular fue la causa conocida más frecuente afectando a un 20,6% de los enfermos.

Malaltia renal primària Enfermedad renal primaria <i>Primary Renal Disease</i>	Incidència Incidencia <i>Incidence</i>		Prevalença Prevalencia <i>Prevalence</i>	
	n	pmp	n	pmp
Glomerular Glomerular <i>Glomerular</i>	135	18,0	2.027	269,6
Poliquistosi Poliquistosis <i>Polycystic</i>	74	9,8	1.037	137,9
Intersticial Intersticial <i>Interstitial</i>	83	11,0	1.149	152,8
Vascular Vascular <i>Vascular</i>	146	19,4	1.159	154,1
Diabetis Diabetes <i>Diabetes</i>	259	34,4	1.410	187,5
Altres Otras <i>Others</i>	109	14,5	865	115,0
Desconeguda Desconocida <i>Unknown</i>	372	49,5	2.216	294,7

Figura 20. Datos de incidencia y prevalencia de ERCT según la enfermedad renal primaria. Extraída del Registre de MalaltsRenals de Catalunya, 2014.

2. Familias con clínica sugestiva de NTAD

En la Fundación Puigvert hay un registro desde hace años de familias con nefropatía no filiada. Esta cohorte se ha ido ampliando con casos procedentes de toda España. Puesto que se trata de enfermedades de muy baja prevalencia, esto ha permitido un mayor reclutamiento de familias. Desde el inicio, se agruparon las familias en dos grupos, las que presentaban una enfermedad renal con características sugestivas de lesión glomerular, es decir, presencia de proteinuria y/o microhematuria, y las que presentaban una enfermedad renal con características de lesión túbulo-intersticial. Esta clasificación orientó el estudio genético inicial. Cabe destacar que la gran variabilidad fenotípica de estas enfermedades renales, resulta en ocasiones en formas de presentación atípicas que pueden dificultar su clasificación y retrasar el diagnóstico.

Complejidad del estudio genético

Al inicio de la presente tesis, hubo dos aspectos fundamentales que afectaron al estudio genético. Por una parte, el descubrimiento del gen *MUC1*⁽⁷⁰⁾ ha sido fundamental para diagnosticar un gran número de familias. La región del gen *MUC1* donde se localiza la única mutación (insC) conocida, es compleja de analizar por su naturaleza repetitiva, ya que se escapa del análisis mediante las técnicas tanto de secuenciación clásica de Sanger como de secuenciación de nueva generación. Para el *screening* de esta mutación insC en el VNTR del gen *MUC1* en nuestro laboratorio se utiliza la combinación de amplificación, digestión enzimática y minisequenciación SNaPshot⁽²⁾, lo que resulta un análisis laborioso que no se realiza en la mayoría de laboratorios de genética.

Por otra parte, no fue hasta el 2013 cuando se implementó en el laboratorio de genética de la Fundació Puigvert el diagnóstico genético mediante técnicas de secuenciación masiva de un panel de genes de enfermedades renales hereditarias, entre los que se incluían los genes *UMOD*, *REN* y *HNF1B*. Esto ha permitido que familias que no presentaban una clínica típica o bien en las que el estudio inicial de *UMOD* y *MUC1* había resultado negativo, pudieran ser estudiadas mediante el panel de genes renales. En algunos casos se realizó un análisis genético todavía más extenso basado en la secuenciación del exoma completo (23.000 genes del genoma), aunque estas familias no son el objeto de estudio de esta tesis.

En las familias con clínica sugestiva de NTAD se realizó el estudio genético del caso índice de la familia siguiendo el algoritmo de diagnóstico genético presentado (Figura 14) y en caso de identificar la mutación causal en éste, se analizó la presencia/ausencia de la mutación identificada en el resto de familiares de los que se disponía información. Cabe mencionar que, en función del tamaño de la familia, la dispersión de la localización de los diferentes miembros y el número de generaciones afectadas, el estudio de segregación familiar de la mutación identificada en el caso índice resultó más o menos complejo.

3. Análisis genético de las familias sugestivas de NTAD

Del estudio genético de las familias, se extraen las siguientes valoraciones:

a) En total, de las 49 familias con clínica sugestiva de NTAD, 28 fueron diagnosticadas (51%). De ellas, la mutación en *MUC1* fue la causa más frecuente (32,6%) seguida de la mutación en el gen *UMOD* (18,3%), en concordancia con los datos previamente publicados⁽⁴⁶⁾.

b) Ninguna familia con NTAD de nuestra cohorte presentó mutación en el gen *HNF1B*. Como se ha comentado anteriormente, el espectro fenotípico de las mutaciones en *HNF1B* es muy heterogéneo; es posible, que como se trata de un factor regulador durante la embriogénesis, en función del momento en el que se produce la mutación, el fenotipo cambie. La mayoría de las mutaciones descritas dan lugar a anomalías renales clasificadas como CAKUT, causantes de diferentes malformaciones renales, tales como hipoplasia renal, agenesia renal, reflujo vésicoureteral, riñón en herradura y displasia renal⁽⁸⁴⁾. Este grupo de enfermedades renales van más allá del ámbito de esta tesis.

Según las guías KDIGO, se deben incluir como NTAD aquellos casos con afectación túbulointersticial pura⁽³⁾, lo que reduce mucho la prevalencia de la NTAD-*HNF1B*, tal y como se ha podido ver en este trabajo. En la población adulta, se han descrito pocos casos^{(82),(84),(85)}; la cohorte más importante⁽⁸⁴⁾ describe 27 pacientes, de 20 familias, el 50% con mutaciones *de novo*. Bollee et al, describen en su cohorte solamente 5 casos de mutación en *HNF1B* en adultos, presentando una clínica de NTAD⁽⁴⁶⁾.

c) No se encontró mutación en el gen *REN* en ninguna de las familias. Tal y como se hace referencia en la literatura, es una entidad muy infrecuente, con apenas 14 familias descritas, pero es de esperar que el análisis mediante el exoma o panel de genes pueda facilitar su diagnóstico e incrementar la casuística.

d) La mutación causante de NTAD no fue identificada en 53,8 % de las familias. Algunas cohortes hablarían de que aproximadamente el 20% de los pacientes en diálisis, con una historia familiar, no tendrían mutación identificada en ninguno de los genes actualmente descritos⁽²⁾. Es muy probable que nuevos genes aun no descritos sean causantes de nefropatía en un escaso número de familias. Con la tecnología disponible actualmente

parece poco probable que se identifique un nuevo gen causante de un elevado porcentaje de NTAD.

e) Aunque no forma parte de los objetivos de esta tesis, cabe mencionar que, en una segunda fase se está secuenciando el exoma completo de algunas familias con varios miembros afectados en las que no se ha identificado el gen responsable de la enfermedad con el análisis secuencial de los 4 genes causantes de NTAD ni con el panel de genes de ERH. El objetivo de la secuenciación del exoma completo es identificar nuevos genes causantes de NTAD. Para los casos familiares con patrón de herencia autosómico dominante se han seleccionado 3 familiares por caso: 2 afectados con el parentesco más alejado posible y un sano. Ello implica que, en las familias pequeñas con pacientes posiblemente afectados pero ya fallecidos, sin opciones de reclutar más familiares, la secuenciación del exoma completo no será realizada. El motivo de esta pre-selección de familias candidatas a la secuenciación del exoma completo es necesaria para poder realizar un análisis de segregación de las variantes candidatas identificadas, ya que esta secuenciación tan amplia detecta multitud de variantes de secuencia. Hay que tener en cuenta que del análisis bioinformático de los datos de secuenciación del exoma se obtiene una gran cantidad de información, pero su análisis e interpretación es compleja. Discernir si una variante es o no patogénica requiere la aplicación de algoritmos de predicción *"in silico"*, revisión de la literatura, de las bases de datos de mutaciones y análisis de segregación familiar. Cabe destacar, que en una familia (NFNF-28) se ha identificado un nuevo gen mutado hasta ahora no asociado a ninguna enfermedad en la base de datos OMIM. Se ha comprobado que la mutación identificada segrega con la enfermedad en los 9 familiares reclutados (tanto afectados como sanos). Actualmente, se están realizando análisis funcionales del gen y específicamente de esta mutación en colaboración con el laboratorio de Rachel Gilles, en la Universidad de Utrecht. Aunque dicha familia forma parte de la cohorte de esta tesis el estudio del nuevo gen identificado excede el ámbito de la presente tesis.

4. Familias con mutación en el gen *UMOD* y en el gen *MUC1*

El objetivo principal de esta tesis fue analizar si existían diferencias clínicas entre los pacientes con mutación en los genes *UMOD* y *MUC1*. Hasta el momento se ha descrito que mutaciones en el gen *UMOD* causan ERC caracterizada por daño túbulointersticial crónico, hiperuricemia y quistes renales⁽⁴⁶⁾, pero ni la hiperuricemia ni los quistes renales se han descrito como una constante en la NTAD-*UMOD*^{(46),(53)}. La mutación en el gen *MUC1* causa ERC secundaria al daño túbulointersticial crónico, pero hasta el momento no se han descrito manifestaciones renales ni extrarenales características de la NTAD-*MUC1*⁽⁷²⁾.

4.1 Características clínicas

En el presente estudio se objetivó que las diferencias clínicas más significativas entre los dos grupos fueron la prevalencia de la hiperuricemia, más frecuente en los pacientes con mutación en el gen *UMOD*, y la edad al alcanzar la ERCT, más precoz en los pacientes con mutación en el gen *MUC1*. No se detectaron otras manifestaciones renales ni extrarenales características que permitieran diferenciar la NTAD-*UMOD* y la NTAD-*MUC1*.

En ambos grupos el sedimento de orina fue anodino y la proteinuria negativa. Solamente en 3 casos se observó una proteinuria mayor de 1gr/día, que se explicó por el grado avanzado de ERC. Puesto que la NTAD es de lenta evolución y presentación en la edad adulta, es probable que factores como la obesidad, la hipertensión o nefrotóxicos puedan jugar un papel en el desarrollo de la proteinuria y la progresión de la enfermedad.

Históricamente esta enfermedad se había descrito conjuntamente con la nefronoptosis y ambas presentaban clásicamente poliuria-polidipsia^{(23),(100)}. Los datos obtenidos en el presente estudio reflejan la infrecuencia de estos síntomas, por lo que probablemente sean frecuentes en la población pediátrica afecta nefronoptosis, pero no es un dato característico de la NTAD.

En cuanto a los quistes, que clásicamente se localizaban en la médula y daban el nombre a estas enfermedades (enfermedad medular quística tipo I y tipo II), tampoco han resultado característicos. Se objetivaron quistes en el 12,5% de los pacientes con NTAD causada por

mutaciones en el gen *UMOD* y en el 46,5% de los pacientes con mutación en el gen *MUC1*, pero en un ningún caso se trataron de quistes medulares sino de quistes corticales o sinusales. Cabe destacar que de los pacientes con mutación en el gen *MUC1* y con quistes renales, una tercera parte (13,95%) presentaban riñones hiperecogénicos, indicando enfermedad renal avanzada.

Solamente se obtuvo información de la biopsia renal de 23 pacientes. Este dato resulta esperadamente bajo dado que, como se ha ido mencionando, es una enfermedad que pasa muy desapercibida hasta fases avanzadas en las que posiblemente resulta arriesgado realizar una biopsia renal. Por otra parte, la ausencia de hematuria y proteinuria descarta razonablemente la presencia de una enfermedad renal tratable por lo que éste es otro motivo por el cual se biopsia poco a estos pacientes. Aunque es académicamente interesante contar con la biopsia renal, el acceso al estudio genético hace que cuando éste es positivo la biopsia renal pierda su sentido diagnóstico⁽²⁾. Tal como ocurre ante una sospecha de Síndrome de Alport, debe indicarse el estudio genético ante la sospecha de NTAD y un estudio positivo obviaría la necesidad de realizar una biopsia renal.

Histológicamente no se objetivaron alteraciones específicas, tal y como se describe en la literatura^{(68),(72)}. La mayoría de los pacientes biopsiados presentaban diferentes grados de fibrosis y atrofia cortical, y en seis pacientes se observó ectasia microquística. Según las guías KDIGO⁽³⁾, los criterios diagnósticos de la NTAD, consideran necesaria una biopsia renal sugestiva en al menos un miembro de la familia junto con una historia familiar compatible, o bien el estudio genético positivo. Es decir, la biopsia renal por sí sola, no es un criterio diagnóstico, pero si es un criterio de sospecha, por lo que ante un estudio genético negativo sería recomendable.

4.2 Supervivencia renal y variabilidad clínica

En nuestra cohorte, los pacientes con mutación en el gen *MUC1* desarrollaron ERCT casi 5 años antes que los pacientes con mutación en el gen *UMOD*, a los 51 años y 56 años respectivamente, diferencia que resultó estadísticamente significativa. Estos datos de supervivencia renal son semejantes a los publicados por otras cohortes^{(35),(40),(45),(54),(58),(60)}. No

se han podido establecer motivos para explicar esta diferencia de supervivencia renal. Inicialmente se propuso como hipótesis que una mayor hiperuricemia en el caso de los pacientes con mutación en el gen *UMOD* podría causar una peor evolución, pero los datos obtenidos de nuestro estudio no abalan esta hipótesis. Se han objetivado pacientes sin hiperuricemia conocida, con una peor supervivencia renal que otros pacientes con hiperuricemia y gota precoces. Tampoco se ha identificado que la presencia de proteinuria conlleve una peor evolución de la enfermedad; aunque hay más casos de proteinuria entre los pacientes con mutación en el gen *MUC1*, no se objetivó ninguna correlación, puesto que los pacientes con una peor supervivencia renal no tenían mayor grado de proteinuria.

Uno de los aspectos más destacados de esta enfermedad, es la gran variabilidad en cuanto a la edad en el momento de alcanzar la ERCT, tanto dentro de una misma familia como comparando entre familias. En el caso del gen *UMOD*, se han descrito varias mutaciones que pueden ser de peor pronóstico⁽⁶³⁾, aunque no hay una correlación fenotipo-genotipo clara^{(41),(46),(62)}. En el caso del gen *MUC1*, también se ha hipotetizado si la localización de la mutación en distintas regiones del VNTR, podría determinar diferencias fenotípicas, pero este aspecto no ha podido ser demostrado todavía⁽⁷²⁾. Esta escasa correlación fenotipo-genotipo difiere de otras ERH como la PQRAD, en la que es bien conocida la diferencia fenotípica según el gen mutado. La edad media de ERCT en los pacientes con mutación en el gen *PKD1* es de 58,1 años, a diferencia de los pacientes con mutación en *PKD2* que la edad media de ERCT es de 79,7 años^{(101),(102)}. También en la PQRAD existe una notable correlación genotipo-fenotipo según el tipo de mutación en el gen *PKD1*. Las mutaciones *PKD1* truncantes ocasionan una enfermedad renal más grave con una edad media de necesidad de tratamiento renal sustitutivo de 55 años comparado con la edad media de ERCT de pacientes con mutaciones *PKD1* no truncantes, que es de 67 años⁽¹⁰²⁾. Es evidente que este tipo de correlación en función del tipo de mutación no tiene sentido para la NTAD-*MUC1* en la que por el momento se ha descrito únicamente una mutación y para el caso de la NTAD-*UMOD*, se conoce un número discreto de mutaciones siendo la gran mayoría no truncantes.

En la cohorte de pacientes del presente estudio se analizó la variabilidad tanto intrafamiliar como interfamiliar de la edad al alcanzar la fase de ERCT. A pesar de no encontrar diferencias

estadísticamente significativas, resultó interesante observar la gran variabilidad en cuanto a la evolución de la enfermedad renal. Dentro de una misma familia se observaron miembros de edades semejantes con estadios de la enfermedad renal muy diferentes.

Esta gran variabilidad se puede explicar por varios motivos. Por una parte, por la edad tardía al alcanzar la ERCT, que permite que diversas comorbilidades puedan influir en la evolución de la enfermedad. De todas formas, la edad media de ERCT no difiere demasiado de, por ejemplo, la PQRAD^{(101),(103)}, la cual presenta menor variabilidad intrafamiliar^{(104),(105)}. Otros factores ambientales, genéticos y epigenéticos, todavía no conocidos, modulan el fenotipo en estas nefropatías de presentación en la edad adulta⁽⁴⁾. Resulta sorprendente que dentro de una familia, por lo tanto en pacientes portadores de una misma mutación, con una misma ubicación geográfica y hábitos de salud parecidos existan diferencias en la edad de ERCT de hasta 30 años entre miembros de una misma generación. En estos casos se podría especular sobre la existencia de algún gen que interactúe con *UMOD* o *MUC1* modificando el fenotipo.

En cuanto a la penetrancia, aunque elevada, no sería completa pues se han descrito casos de pacientes mayores con mutación pero función renal normal⁽⁷²⁾. En esta cohorte de pacientes, se objetivó un solo paciente mayor de 60 años con función renal normal y con mutación en el gen *MUC1*. Es difícil discernir si podría tratarse de una penetrancia incompleta o bien de una muy lenta evolución de la enfermedad. En cuanto los pacientes con mutación en el gen *UMOD*, se observó una penetrancia completa. Es muy infrecuente la existencia de penetrancia incompleta en nefropatías autosómicas dominantes.

4.3 Evolución del filtrado glomerular

El análisis de la tasa de declive del filtrado glomerular es un aspecto clave en las distintas nefropatías. En la población general, el declive del FGe es variable y se estima entre 0,5 y 1 ml/min al año, y este declive es mayor en presencia de una ERC. Su pendiente varía en función de la etiología de la nefropatía, de la edad, del sexo, de la etnia, de una obesidad, de la presión arterial, del nivel de albuminuria, de una dislipidemia, de la diabetes, de una intoxicación tabáquica, de la fosfatemia, de la exposición a productos nefrotóxicos, de las

comorbilidades y de los tratamientos disponibles. Dos de los factores modificadores que más contribuyen a la progresión de la ERC son la HTA y el nivel de albuminuria, de escasa relevancia en la NTIC. La caída progresiva de la función renal representa la evolución habitual de las ERC, no es lineal a lo largo del tiempo y varía entre los pacientes. Se considera que una disminución mayor de 5 ml/min/1,73m² como una evolución rápida⁽¹⁰⁶⁾.

En la cohorte de pacientes de esta tesis, la tasa de declive del filtrado glomerular resultó de media -3 ml/min/año en el grupo de pacientes con mutación en el gen *UMOD*, y de -3,9 ml/min/año en el grupo de pacientes con mutación en *MUC1*, en consonancia con una peor supervivencia renal de los pacientes con mutación en *MUC1*. Esta tasa de declive de función renal es mucho menor que en las nefropatías proteinúricas, e incluso que algunas no proteinúricas como la PQRAD o la nefropatía diabética^{(101),(107),(108),(109)}. En cambio, estaría en consonancia con la tasa de declive del filtrado glomerular de otras causas de nefropatía intersticial como la malformación renal o la nefropatía por reflujo (guías KDOQUI 2002). En la ERH más frecuente, la PQRAD, se ha calculado una caída del filtrado glomerular de -5 ml/min/año a partir del momento en que empieza a deteriorarse el funcionamiento renal⁽¹⁰³⁾. En la tabla 17 se representa la tasa media de caída del FGe en algunas de las causas de ERC, según diferentes artículos y tratados. Estos datos solamente son orientativos, puesto que existe una gran variabilidad posiblemente explicada por la heterogeneidad de las cohortes estudiadas y los grados de ERC de los pacientes incluidos.

Tabla 17. Tasas de declive del FGe en diferentes enfermedades renales	
Nefropatía diabética	12 ml/min/año ⁽¹⁰⁹⁾
Glomerulopatías	1,4 – 9,5 ml/min/año*
Poliquistosis renal	3,8 – 5,4 ml/min/año ⁽¹⁰¹⁾
Hipertensión arterial	2 – 10,4 ml/min/año*
Nefropatía tubulointersticial	2 – 5,4 ml/min/año*
* Extraído de las guías KDOQUI 2002 ⁽¹¹⁰⁾	

5. Pacientes con NTIC de causa no filiada y sin antecedentes familiares

En la cohorte de pacientes con NTIC sin antecedentes familiares, no se identificó ninguna mutación en los genes estudiados. Cabe tener en cuenta las siguientes consideraciones. En primer lugar, como se ha comentado, el número de pacientes estudiados fue bajo, por lo que es posible que el estudio de un mayor número de pacientes permita la detección de alguna mutación. Como segundo punto a destacar, para identificar los pacientes de causa genética es fundamental descartar otras posibles causas de NTIC. Aunque se ha tratado de descartar todas las NTIC con una causa clara, es evidente que hay muchas noxas que pueden ser responsables de un daño túbulointersticial crónico, por lo que puede que algunos casos estudiados considerados como NTIC primaria sean en realidad NTIC secundarias. En tercer lugar, como mencionan las guías KDIGO⁽³⁾, deberían considerarse como “sospechosos de NTAD” si presentan las características típicas descritas. En caso de un estudio genético positivo, estos pacientes deberían considerarse casos *de novo* o bien miembros de familias no diagnosticadas. Por este motivo es recomendable analizar siempre que sea posible a los padres del probando con el fin de determinar si se trata de un caso *de novo* o familiar. En ocasiones, familias con pocos miembros y posibles afectados que ya estén fallecidos, puede enmascarar el hecho de que se trate de nefropatías familiares y no de casos esporádicos.

Se cifran entre un 10-20% los casos *de novo* por mutaciones en el *UMOD*⁽⁴⁶⁾. Los pacientes con mutación en el gen *HNF1B* son en aproximadamente el 50% casos *de novo*^{(85),(86),(93)}. No hay descrito ningún caso de mutaciones *de novo* en el gen *MUC1* ni en el gen *REN*.

6. Algoritmo de diagnóstico genético ante pacientes con sospecha de NTAD

Los estudios genéticos tienen un coste no despreciable y es necesario indicarlos con conocimiento. Inicialmente se propuso un algoritmo de diagnóstico genético que tras la experiencia a partir de la presente tesis ha sido modificado (figura 21). En los pacientes con NTIC sin antecedentes familiares conocidos, es esencial descartar causas secundarias, puesto que son la causa más frecuente. En los casos con alta sospecha de NTIC primaria, el rendimiento del estudio genético ha sido nulo, por lo que deben ser valorados de forma

individualizada. En los casos familiares, en los que se identifique un patrón de herencia autosómico dominante y, por lo tanto, se establezca la sospecha de NTAD, hay que valorar si hay antecedentes de hiperuricemia o gota precoces (sin ERC). En caso afirmativo, se debe realizar inicialmente el estudio del gen *UMOD*; en caso de ausencia de éstos antecedentes o en caso de no identificar mutación en *UMOD*, se recomienda iniciar el estudio con el análisis de la mutación del gen *MUC1*, ya que en nuestra cohorte de estudio ha resultado el principal gen causante de NTAD. Si no se detecta mutación en ninguno de éstos, se recomienda el estudio del gen *REN* y del gen *HNF1B*, dado que aún muy poco frecuentes, pueden detectarse mutaciones patogénicas. En los casos en los que no se identifique mutación en ninguno de estos cuatro genes, se considerará un caso de NTAD no filiada, que según las características clínicas y de la familia (número de familiares afectados y homogeneidad de la clínica de éstos) será valorado para un estudio genético más amplio, ya sea con el panel de genes de enfermedades renales hereditarias o con la secuenciación del exoma, en este último caso más en un contexto de investigación que de diagnóstico genético de rutina. Cuando se identifica un nuevo gen candidato mediante la secuenciación de exoma es imprescindible demostrar la causalidad con estudios funcionales, con el análisis de segregación en múltiples familiares e idealmente identificando más familias con clínica similar y con el mismo gen mutado, reafirmando que es el gen causante de la nefropatía.

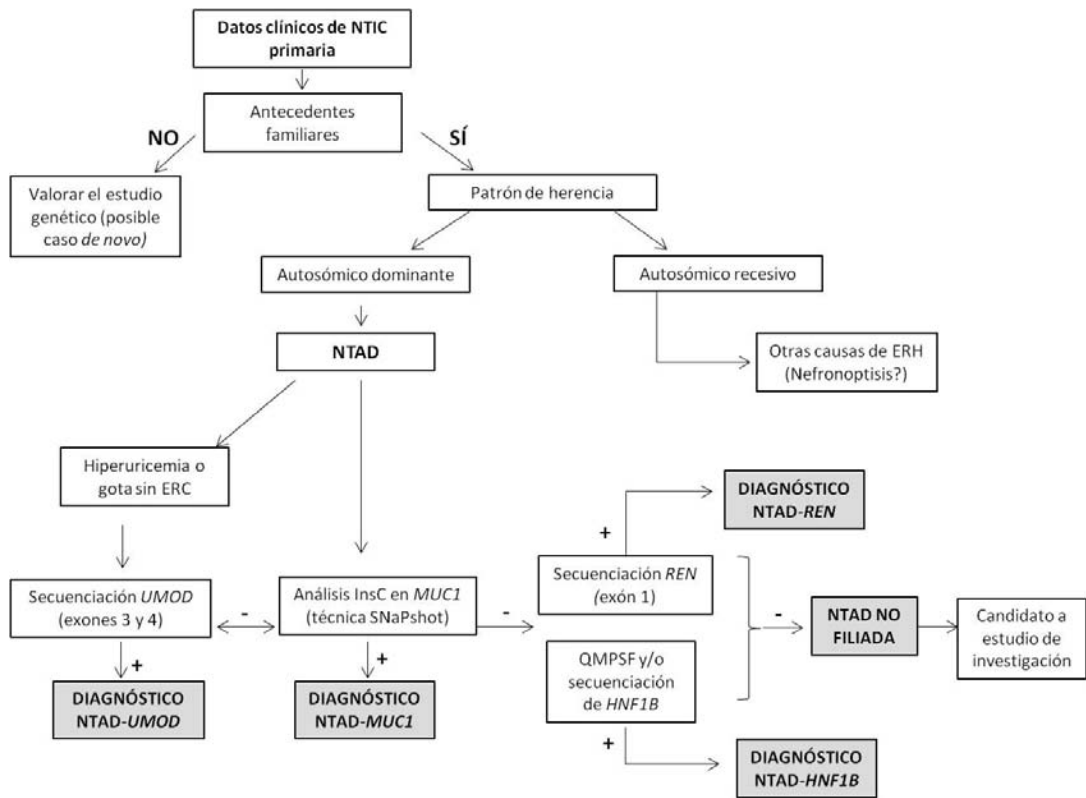


Figura 21. Algoritmo propuesto para el estudio de pacientes con posible NTAD

7. Limitaciones del trabajo

A pesar de que se trata de un estudio multicéntrico, el número de familias con NTAD reclutadas fue relativamente bajo. En la literatura se han publicado cohortes algo mayores, pero es el primer estudio que realiza una comparación clínica según el gen causante de la NTAD. Hay que tener en consideración que son enfermedades de muy baja prevalencia y poco conocidas por los profesionales de la nefrología.

De algunas de las familias se obtuvo información clínica o muestra genética de muy pocos pacientes debido a factores como la variada procedencia de los pacientes y la falta de registros informatizados en los diferentes centros médicos. En algunas de las familias, algunos miembros afectados ya habían fallecido lo que dificultó mucho la obtención de algunos de los datos. En general, las familias afectadas de enfermedades renales hereditarias, tienen muy buena predisposición a ceder información clínica y a la extracción

de muestras sanguíneas, aspecto que fue de gran ayuda para la recopilación de datos clínicos.

Es posible que un mayor tamaño muestral pueda reafirmar con mayor consistencia algunos de los datos obtenidos.

Por otra parte, aún quedan familias sin filiar en las que si se cumplen las características ya comentadas se completará el estudio mediante el análisis del exoma y tal vez en un futuro, con la secuenciación del genoma completo.

8. Perspectivas de futuro

Es de esperar que un mayor conocimiento de la NTAD, permita una mayor sospecha por parte de los profesionales y, por lo tanto, mejore su diagnóstico. Es de esperar que con el avance de las nuevas herramientas de estudio genético y genómico se identifiquen nuevos genes causantes de NTAD, que si se identifican como causantes de NTAD en un cierto número de familias, serán incorporados al algoritmo de diagnóstico genético de esta entidad.

Uno de los aspectos más destacados de la NTAD es la gran variabilidad clínica. Es necesario el estudio de factores ambientales, genes modificadores, cambios epigenéticos y de otros factores modificadores, que puedan explicar las diferencias clínicas tan importantes dentro de una misma familia y entre familias con la misma mutación.

VI. CONCLUSIONES

VI. Conclusiones

1. La NTIC primaria está infradiagnosticada y hay escaso conocimiento acerca de ella, mientras que la NTIC secundaria está mejor clasificada y se han identificado muchas causas que pueden producirla, por lo que son las que se deben descartar en primer lugar, sobre todo en los casos sin antecedentes familiares.
2. La NTAD es una causa infrecuente, aunque seguramente infradiagnosticada, de NTIC. Debe considerarse en pacientes con cuadro clínico compatible y con antecedentes familiares de nefropatía intersticial crónica.
3. Es de esperar que un mayor conocimiento por parte de los nefrólogos, permita la identificación de más casos.
4. Los genes más frecuentemente mutados en la NTAD son *MUC1*, en primer lugar, y *UMOD* en segundo lugar.
5. La mutación en el gen *REN* es muy rara, pero es posible que la inclusión de este gen en paneles de genes de ERH, pueda permitir identificar más casos con esta enfermedad.
6. La mutación en el gen *HNF1B* en la población con NTAD es muy poco frecuente. La gran mayoría de pacientes con esta mutación presentan anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario.
7. Las diferencias clínicas principales entre los pacientes con mutaciones en *UMOD* y *MUC1* son la mayor frecuencia de hiperuricemia entre los pacientes con mutación en *UMOD* y una edad de ERCT más precoz en los pacientes con mutación en *MUC1*.
8. La tasa de declive del FGe en los pacientes con mutación en *UMOD* y *MUC1* es de media de 3,5 ml/min/año, mucho menor que en las enfermedades glomerulares y que la mayoría de enfermedades renales.
9. Existe una gran variabilidad fenotípica entre pacientes de una misma familia y entre familias con la mutación en el mismo gen e incluso con la misma mutación. Muy probablemente existen factores genéticos, ambientales y epigenéticos que contribuyen a esta gran variabilidad.

10. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva de genes es posible que contribuyan en la identificación de nuevos genes causantes de NTAD, pero no son la herramienta de diagnóstico inicial, ya que *MUC1*, el gen más frecuentemente mutado, se escapa del análisis mediante esta tecnología. Los demás genes sí se incluyen en los paneles de genes de ERH.
11. El análisis mediante el panel de genes de ERH o mediante el exoma permitirá el diagnóstico de familias con presentaciones atípicas.
12. No existe un tratamiento específico para los pacientes con mutación en ninguno de los cuatro genes analizados en este estudio. Se espera que la identificación de un mayor número familias, de nuevos genes y un mejor conocimiento de los mecanismos de daño renal, puedan abrir en el campo de la investigación nuevas líneas dirigidas a frenar la progresión de la fibrosis y deterioro renal.
13. Un paciente sin antecedentes familiares de NTAD puede ser un caso *de novo*. Aunque en nuestra serie no se ha identificado ningún caso esporádico con mutaciones en los genes estudiados, se debe valorar la indicación del estudio genético de forma individualizada.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(12):684–96.
2. Ekici AB, Hackenbeck T, Morinière V, Pannes A, Buettner M, Uebe S, et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int.* 2014 Sep [;86(3):589–99.
3. Eckardt K-UK-U, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnosis, classification, and management - A KDIGO consensus report. *Kidney Int.* Nature Publishing Group; 2015;88(4):676–83.
4. Devuyst O, Knoers NVAM, Remuzzi G, Schaefer F, Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014 May 24;383(9931):1844–59.
5. Martínez Jiménez V, Ramos Carrasco F, Alcázar Fajardo C, Cabezuelo Romero JB. Utility of a consultation on hereditary kidney diseases: A different approach based on the family tree. *Nefrologia.* 2016 May;36(3):217–21.
6. Ars E, Torra R, Oliver A. Molecular diagnosis of hereditary renal diseases. *Nefrologia.* 2003;23 Suppl 1:2–10.
7. Stokman MF, Renkema KY, Giles RH, Schaefer F, Knoers NV a M, van Eerde AM. The expanding phenotypic spectra of kidney diseases: insights from genetic studies. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(8):472–83.
8. Martínez V, Comas J, Arcos E, Díaz JM, Muray S, Cabezuelo J, et al. Renal replacement therapy in ADPKD patients: a 25-year survey based on the Catalan registry. *BMC Nephrol.* 2013 Sep 5;14(1):186.
9. Joly D, Bérout C, Grünfeld J-P. Rare inherited disorders with renal involvement—approach to the patient. *Kidney Int.* 2015 May;87(5):901–8.
10. Ars E, Torra R, Oliver A. Molecular diagnosis of hereditary renal diseases. *Nefrologia.* 2003;23 Suppl 1:2–10.
11. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. Vol. 375, *The Lancet.* 2010. p. 1287–95.
12. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, Garcia-Maset R, Gimenez I, Silva I, et al. Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 May 1;6(5):1139–48.

13. Torra R. Síndrome de Alport y nefropatía del colágeno IV (Alfa3/Alfa4). *Nefrol Supl Extraordin.* 2011;2:29–37.
14. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Mar 11;12(3):133–46.
15. Renkema KY, Stokman MF, Giles RH, Knoers NVAM. Next-generation sequencing for research and diagnostics in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Jun 10;10(8):433–44.
16. Ars E. Métodos de diagnóstico genético de las enfermedades renales hereditarias. El consejo genético. *Nefrol Supl Extraordin.* 2011;2:11–20.
17. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. Vol. 27, *Pediatric Nephrology.* 2012. p. 901–9.
18. Ferenbach DA, Bonventre J V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2015 May 3;11(5):264–76.
19. A. Ortiz Arduan. Nefropatías intersticiales. In: Farreras Rozman Medicina Interna. 18th ed. 2009. p. 888–92.
20. González Monte E. Nefropatías Intersticiales [Internet]. *Nefrología al día.* 2016. Available from: <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropatas-intersticiales-3>
21. Walker RG, Hewitson TD, Becker GJ. Chronic Interstitial Nephritis. In: *Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease.* Springer New York; 2014. p. 341–60.
22. Fogo AB, Cohen AH, Colvin RB, Jennette JC, Alpers CE. Chronic Interstitial Nephritis. In: *Fundamentals of Renal Pathology.* Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 161–5.
23. Wolf MTF. Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2015 Apr;27(2):201–11.
24. Stokman M, Lilien M, Knoers N. Nephronophthisis [Internet]. *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2017 Apr 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27336129>
25. Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: Disease Mechanisms of a Ciliopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan 1;20(1):23–35.

26. Bolar NA, Golzio C, Živná M, Hayot G, Van Hemelrijk C, Schepers D, et al. Heterozygous Loss-of-Function SEC61A1 Mutations Cause Autosomal-Dominant Tubulo-Interstitial and Glomerulocystic Kidney Disease with Anemia. *Am J Hum Genet.* 2016 Jul 7;99(1):174–87.
27. Bleyer AJ, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: of names and genes. *Kidney Int.* 2014;86(3):459–61.
28. Bleyer AJ. Improving the recognition of hereditary interstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):11–3.
29. Bleyer AJ, Hart PS, Knoch S. Hereditary interstitial kidney disease. *Semin Nephrol.* 2010;30(4):366–73.
30. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY, et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science.* 1987 Apr 3;236(4797):83–8.
31. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Aug;30(8):1250–6.
32. Risch L, Lhotta K, Meier D, Medina-Escobar P, Nydegger UE, Risch M. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Dec 14;52(12):1755–61.
33. El-Achkar TM, Wu X-RR. Uromodulin in kidney injury: An instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis.* 2012 Mar;59(3):452–61.
34. Dahan K, Devuyt O, Smaers M, Vertommen D, Loute G, Poux J-M, et al. A Cluster of Mutations in the UMOD Gene Causes Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy with Abnormal Expression of Uromodulin. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Nov;14(11):2883–93.
35. Kudo E, Kamatani N, Tezuka O, Taniguchi A, Yamanaka H, Yabe S, et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: Detection of mutations in the uromodulin gene in five Japanese families. *Kidney Int.* 2004 May;65(5):1589–97.
36. Williams SE, Reed AAC, Galvanovskis J, Antignac C, Goodship T, Karet FE, et al. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricaemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet.* 2009 Aug 15;18(16):2963–74.

37. Hateboer N, Gumbs C, Teare MD, Coles GA, Griffiths D, Ravine D, et al. Confirmation of a gene locus for medullary cystic kidney disease (MCKD2) on chromosome 16p12. *Kidney Int.* 2001;60(4):1233–9.
38. Wolf MTF, Mucha BE, Attanasio M, Zalewski I, Karle SM, Neumann HPH, et al. Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int.* 2003 Nov;64(5):1580–7.
39. Sharp CK, Bergman SM, Stockwin JM, Robbin ML, Galliani C, Guay-Woodford LM. Dominantly transmitted glomerulocystic kidney disease: a distinct genetic entity. *J Am Soc Nephrol.* 1997 Jan;8(1):77–84.
40. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet.* 2002 Dec;39(12):882–92.
41. Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, Tardanico R, Izzi C, Pirulli D, et al. Uromodulin storage diseases: Clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):987–99.
42. Dahan K, Fuchshuber a, Adamis S, Smaers M, Kroiss S, Loute G, et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease? *J Am Soc Nephrol.* 2001 Nov;12(11):2348–57.
43. Zaucke F, Boehnlein JM, Steffens S, Polishchuk RS, Rampoldi L, Fischer A, et al. Uromodulin is expressed in renal primary cilia and UMOD mutations result in decreased ciliary uromodulin expression. *Hum Mol Genet.* 2010 May 15;19(10):1985–97.
44. Rampoldi L, Caridi G, Santon D, Boaretto F, Bernascone I, Lamorte G, et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet.* 2003 Dec 15;12(24):3369–84.
45. Lens XM1, Banet JF, Outeda P B-L V. A novel pattern of mutation in uromodulin disorders: autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant glomerulocystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):52–7.
46. Bollée G, Dahan K, Flamant M, Morinière V, Pawtowski A, Heidet L, et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2429–38.
47. Bleyer AJ, Kmoch S. Tamm Horsfall Glycoprotein and Uromodulin: It Is All about the Tubules! *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jan 7;11(1):6–8.

48. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80(4):338–47.
49. Trudu M, Janas S, Lanzani C, Debaix H, Schaeffer C, Ikehata M, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med.* 2013 Dec 3;19(12):1655–60.
50. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, Kumar S, Bates JM, Raffi HS, et al. Validation of Uromodulin as a Candidate Gene for Human Essential Hypertension. *Hypertension.* 2014 Mar 1;63(3):551–8.
51. Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang S-J, Katz R, Li M, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2009 Jun 10;41(6):712–7.
52. Kottgen A, Hwang S-J, Larson MG, Van Eyk JE, Fu Q, Benjamin EJ, et al. Uromodulin Levels Associate with a Common UMOD Variant and Risk for Incident CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb 1;21(2):337–44.
53. Moro F, Ogg CS, Simmonds HA, Cameron JS, Chantler C, McBride MB, et al. Familial juvenile gouty nephropathy with renal urate hypoexcretion preceding renal disease. *Clin Nephrol.* 1991 Jun;35(6):263–9.
54. Smith GD, Robinson C, Stewart AP, Edwards EL, Karet HI, Norden AGW, et al. Characterization of a Recurrent In-frame UMOD Indel Mutation Causing Late-onset Autosomal Dominant End-Stage Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec 1;6(12):2766–74.
55. Nasr SH, Lucia JP, Galgano SJ, Markowitz GS DV. Uromodulin storage disease. *Kidney Int.* 2008;73(8):971–6.
56. Onoe T, Yamada K, Mizushima I, Ito K, Kawakami T, Daimon S, et al. Hints to the diagnosis of uromodulin kidney disease. *Clin Kidney J.* 2016 Feb;9(1):69–75.
57. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K, Kitzler TM, Tashman AP, Velez E, et al. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Aug 7;8(8):1349–57.
58. Puig JG, Prior C, Martínez-Ara J, Torres RJ. Familial nephropathy associated with hyperuricemia in Spain: our experience with 3 families harbouring a UMOD mutation. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2006;25(9-11):1295–300.

59. Rezende-Lima W, Parreira KS, García-González M, Riveira E, Banet JF, Lens XM. Homozygosity for uromodulin disorders: FJHN and MCKD-type 2. *Kidney Int.* 2004;66(2):558–63.
60. Bleyer AJ, Hart TC, Shihabi Z, Robins V, Hoyer JR. Mutations in the uromodulin gene decrease urinary excretion of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):974–7.
61. Wolf MTF, Mucha BE, Hennies HC, Attanasio M, Panther F, Zalewski I, et al. Medullary cystic kidney disease type 1: Mutational analysis in 37 genes based on haplotype sharing. *Hum Genet.* 2006 Jul;119(6):649–58.
62. Lhotta K, Piret SE, Kramar R, Thakker R V, Sunder-Plassmann G, Kotanko P. Epidemiology of uromodulin-associated kidney disease - results from a nation-wide survey. *Nephron Extra.* 2012 Jan;2(1):147–58.
63. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K, Kitzler TM, Tashman AP, Velez E, et al. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Aug;8(8):1349–57.
64. Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N, Tjosvold L, Homik J TM. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):367–75.
65. Thorn, G. W., Koepf, G. F., Clinton M. Renal failure simulating adrenocortical insufficiency. *New Eng J Med.* 1944;231:76–85.
66. Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, et al. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet.* 1998 May;7(5):905–11.
67. Auranen M, Ala-Mello S, Turunen JA, Järvelä I. Further evidence for linkage of autosomal-dominant medullary cystic kidney disease on chromosome 1q21. *Kidney Int.* 2001 Oct;60(4):1225–32.
68. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C, Psara E, Patsias C, Zouvani I, et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int.* 2002 Oct;62(4):1385–94.
69. Kiser RL, Wolf MTF, Martin JL, Zalewski I, Attanasio M, Hildebrandt F, et al. Medullary cystic kidney disease type 1 in a large Native-American kindred. *Am J Kidney Dis.* 2004 Oct;44(4):611–7.

70. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Barešová V, Pochet N, Blumenstiel B, et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet.* Nature Publishing Group; 2013 Mar;45(3):299–303.
71. Apostolopoulos V, Stojanovska L, Gargosky SE. MUC1 (CD227): a multi-tasked molecule. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Dec 21;72(23):4475–500.
72. Bleyer AJ, Kmoch S, Antignac C, Robins V, Kidd K, Kelsoe JR, et al. Variable clinical presentation of an MUC1 mutation causing medullary cystic kidney disease type 1. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;9(3):527–35.
73. Musetti C, Babu D, Fusco I, Mellone S, Zonta A, Quaglia M, et al. Testing for the cytosine insertion in the VNTR of the MUC1 gene in a cohort of Italian patients with autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Nephrol.* 2016 Mar 4; 29(3):451-455
74. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Feb;11(2):102–12.
75. Bleyer AJ KS. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease, MUC1-Related [Internet]. GeneReviews® [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153723/>
76. Bleyer AJ HT. Medullary cystic kidney disease type 2. *Am J Kidney Dis.* 2003;43:1142.
77. Stavrou C, Deltas CC, Christophides TC, Pierides A. Outcome of kidney transplantation in autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(10):2165–9.
78. Soloukides AP, Moutzouris DAD, Papagregoriou GN, Stavrou C V., Deltas CC, Tzanatos HA. Renal graft outcome in autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1. *J Nephrol.* 2013;26(4):793–8.
79. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet.* 1999 Oct;8(11):2001–8.
80. Maestro MA, Cardalda C, Boj SF, Luco RF, Servitja JM, Ferrer J. Distinct roles of HNF1beta, HNF1alpha, and HNF4alpha in regulating pancreas development, beta-cell function and growth. *Endocr Dev.* 2007;12:33–45.

81. Naylor RW, Przepiorski A, Ren Q, Yu J, Davidson AJ. HNF1 Is Essential for Nephron Segmentation during Nephrogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jan 1;24(1):77–87.
82. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, Morinière V, Bandin F, Knebelmann B, et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1079–90.
83. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JFM, Nijenhuis T. Hepatocyte Nuclear Factor 1 β -Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb;27(2):345–53.
84. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P, Beaufile S, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int*. 2011 Oct;80(7):768–76.
85. Faguer S, Chassaing N, Bandin F, Prouheze C, Garnier A, Casemayou A, et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int*. 2014 Nov;86(5):1007–15.
86. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley a T. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet*. 2006;43(1):84–90.
87. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1102–7.
88. 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 Jan;68(1):219–24.
89. Madariaga L, Morinière V, Jeanpierre C, Bouvier R, Loget P, Martinovic J, et al. Severe prenatal renal anomalies associated with mutations in HNF1B or PAX2 genes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Jul 3;8(7):1179–87.
90. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, Wirsing A, Harries LW, Long DA, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May 1;20(5):1123–31.
91. Edghill EL, Oram R a, Owens M, Stals KL, Harries LW, Hattersley AT, et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta gene deletions--a common cause of renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):627–35.

92. Ulinski T, Lescure S, Beauvils S, Guignon V, Decramer S, Morin D, et al. Renal Phenotypes Related to Hepatocyte Nuclear Factor-1beta (TCF2) Mutations in a Pediatric Cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Feb 1;17(2):497–503.
93. Decramer S, Parant O, Beauvils S, Clauin S, Guillou C, Kessler S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar 24;18(3):923–33.
94. Zivná M, Hůlková H, Matignon M, Hodanová K, Vylet'al P, Kalbáčová M, et al. Dominant Renin Gene Mutations Associated with Early-Onset Hyperuricemia, Anemia, and Chronic Kidney Failure. *Am J Hum Genet*. 2009 Aug;85(2):204–13.
95. Bleyer AJ, Zivná M, Hůlková H, Hodanová K, Vylet'al P, Sikora J, et al. Clinical and molecular characterization of a family with a dominant renin gene mutation and response to treatment with fludrocortisone. *Clin Nephrol*. 2010 Dec;74(6):411–22.
96. Beck BB, Trachtman H, Gitman M, Miller I, Sayer JA, Pannes A, et al. Autosomal dominant mutation in the signal peptide of renin in a kindred with anemia, hyperuricemia, and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011 Nov;58(5):821–5.
97. Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, Aziza J, Bieth E, Laurent N, et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet*. 2005;37(9):964–8.
98. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006 Jul 1;86(3):747–803.
99. Knoch S, Živná M, Bleyer AJ. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease, REN-Related [Internet]. *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2017 Feb 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21473025>
100. Wolf MTF, Hildebrandt F. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol*. 2011 Feb 22;26(2):181–94.
101. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, Coto E, Saggar-Malik AK, San Millan JL, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet*. 1999 Jan 9;353(9147):103–7.
102. Cornec-Le Gall E, Audrezet M-P, Chen J-M, Hourmant M, Morin M-P, Perrichot R, et al. Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jun 1;24(6):1006–13.

103. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Jun;5(12):2037–47.
104. Torra R, Darnell A, Estivill X, Botey A, Revert L. Interfamilial and intrafamilial variability of clinical expression in ADPKD. *Contrib Nephrol*. 1995;115:97–101.
105. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet*. 2001 Feb;68(2):355–63.
106. Cartery J-JBC. Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica. In: *Tratado de medicina*. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 1–8.
107. Sheen Y-J, Sheu WH. Risks of rapid decline renal function in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2014 Dec 15;5(6):835–46.
108. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving H-H. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2001;59(2):702–9.
109. Peter Rossing, Paola Fioretto BF-RH-HP. Diabetic Nephropathy. In: *Brenner and Rector's The Kidney*. Tenth Edit. Elsevier, Inc; 2016. p. 1283–321.
110. Factors associated with loss of kidney function in chronic kidney disease [Internet]. NKF KDOQI Guidelines. 2002. Available from: http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p7_risk_g13.htm

VIII. ANEXOS

VIII. Anexos

Anexo A.

Formulario de recogida de datos clínicos de los pacientes procedentes de otros centros.

CENTRO HOSPITALARIO:

FACULTATIVO RESPONSABLE:

E-MAIL DEL FACULTATIVO RESPONSABLE:

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DEL FACULTATIVO RESPONSABLE:

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE:

NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA: SEXO:

FECHA NACIMIENTO:

Árbol genealógico (especificar afecto/no afecto, fecha de nacimiento, consanguinidad y datos clínicos relevantes)

Dibujar en una hoja a parte

Edad/fecha diagnóstico de la nefropatía:

Motivo del diagnóstico de la nefropatía:

Evolución (intentar rellenar más de una fecha, para ver evolución):

Fecha	Creatinina	TFG (ml/min)	Ácido úrico	Proteinuria (especificar si ratio o orina 24h)	Microhematuria

Función renal actual:

Edad/fecha de inicio del tratamiento renal substitutivo:

¿Se ha realizado una biopsia renal?

En caso positivo adjuntar fotocopia del informe

Otros datos clínicos relevantes:

- ¿Tiene hiperuricemia?:
- Edad/fecha de diagnóstico de la hiperuricemia
- ¿Sigue tratamiento para la hiperuricemia?
- ¿Ha tenido gota?
- ¿Tiene HTA?
- Edad/fecha de diagnóstico de la HTA:
- ¿Tiene historia de polidipsia/poliuria?

Exploraciones complementarias:

- ¿Tiene alteraciones estructurales renales (quistes, riñón único, hipoplasia...) renales?
En caso positivo adjuntar copia de la ecografía u otra prueba de imagen.
- ¿Tiene hipomagnesemia?
Indicar cifra y fecha de la analítica
- ¿Tiene anemia desproporcionada al grado de insuficiencia renal?
Indicar cifra y fecha de la analítica
- ¿Tiene diabetes? En caso positivo, fecha diagnóstico de la diabetes.

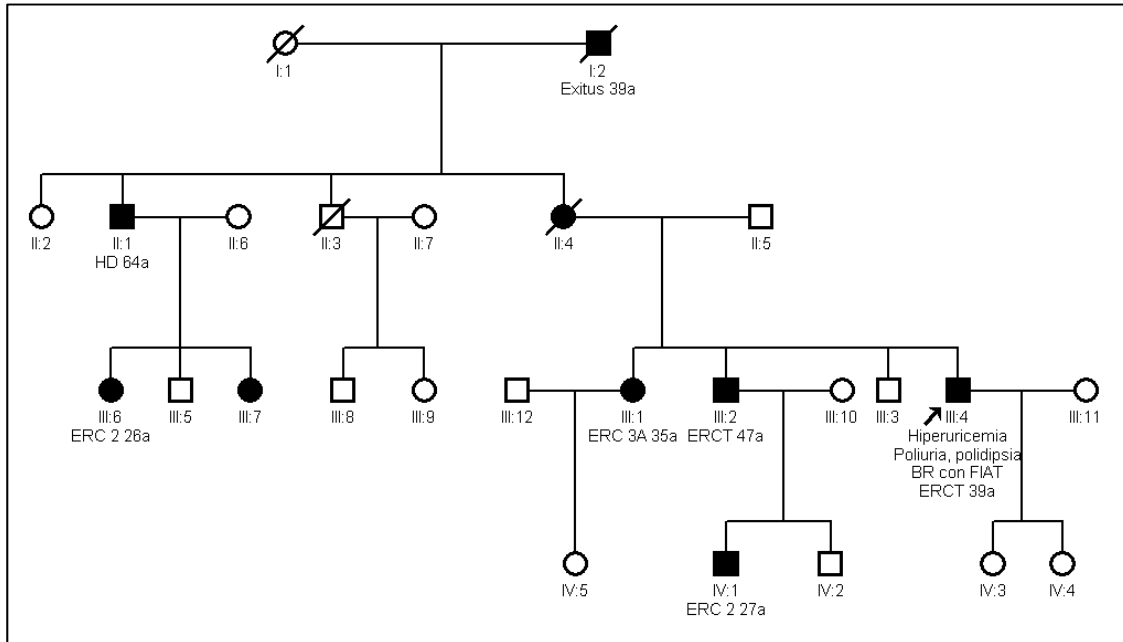
Otras manifestaciones:

Fecha cumplimentación del formulario:

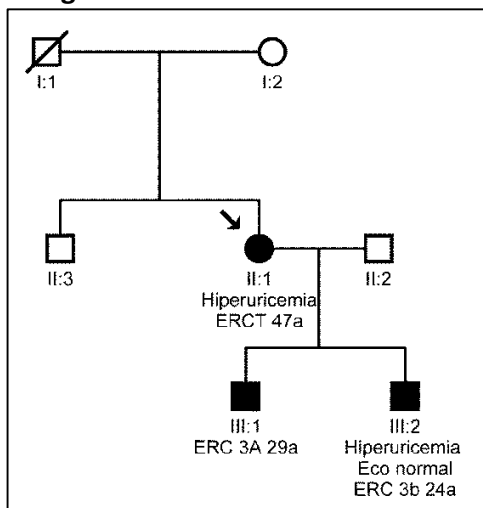
Anexo B.

Pedigrís de algunas de las familias con mutación identificada en *UMOD* y *MUC1*. Se indica con una flecha el caso índice de la familia y se indica el grado de afectación renal de diferentes miembros de la familia estudiados.

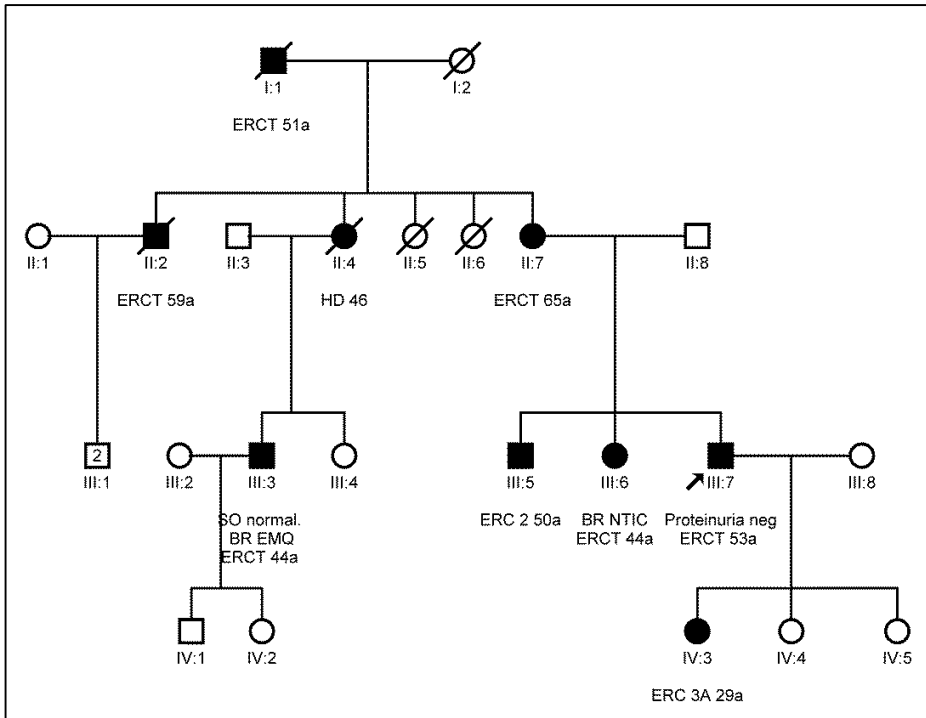
Pedigrí 1. NFNF-02



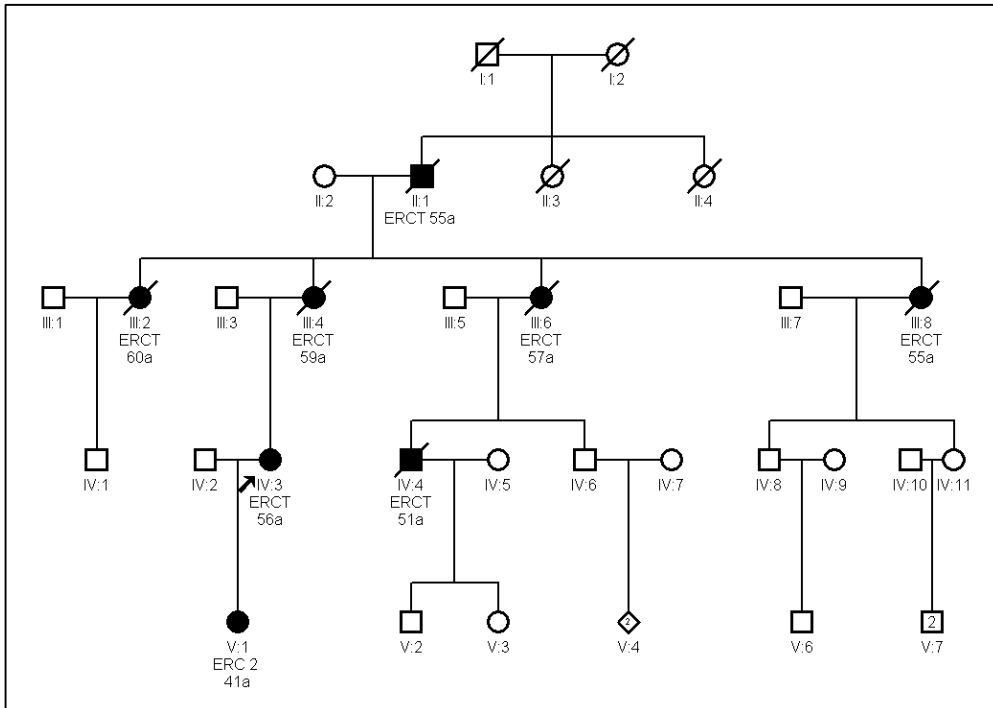
Pedigrí 2. NFNF-04



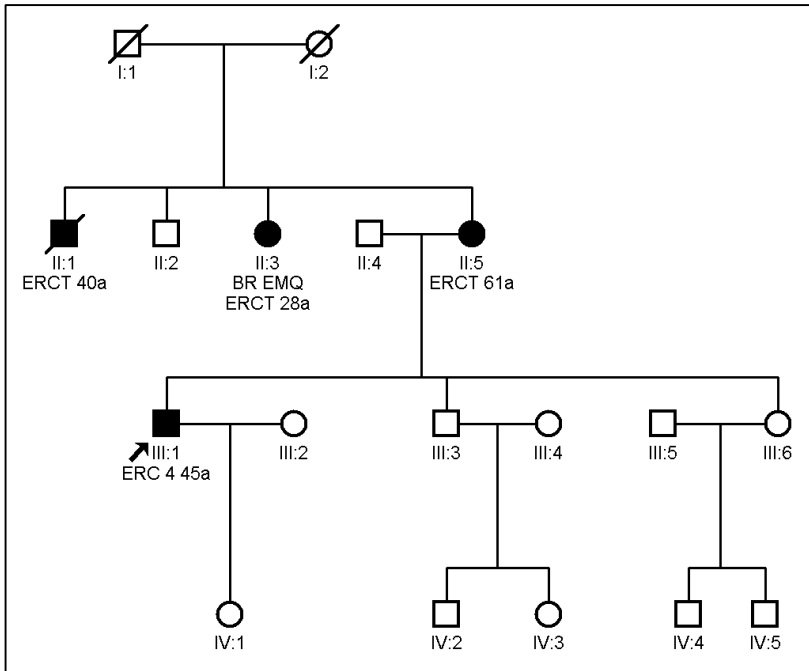
Pedigrí 3. NFNF-12



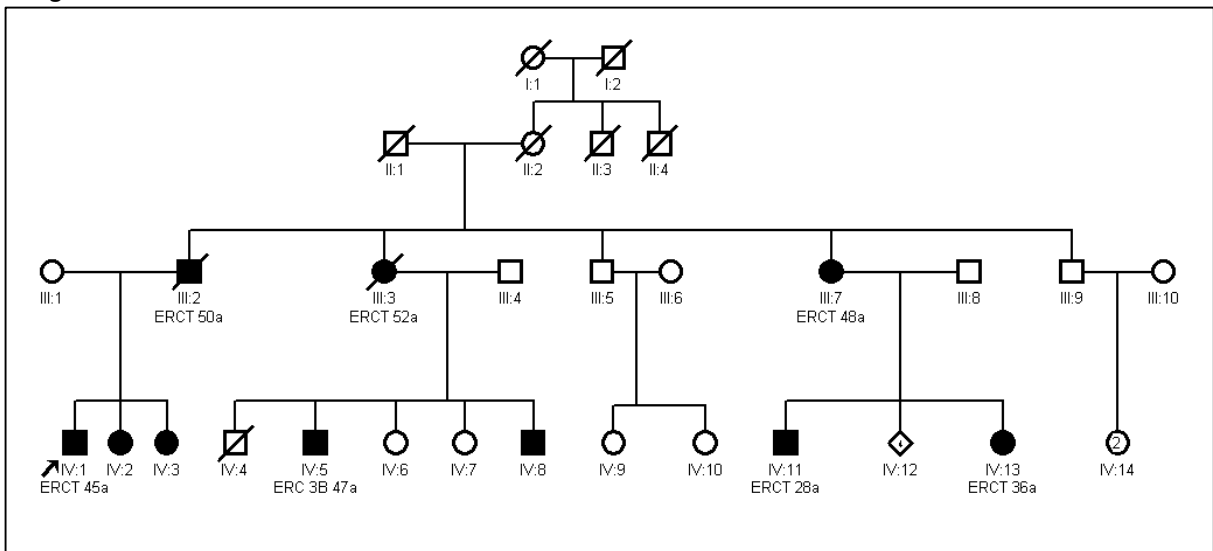
Pedigrí 4. NFNF-19



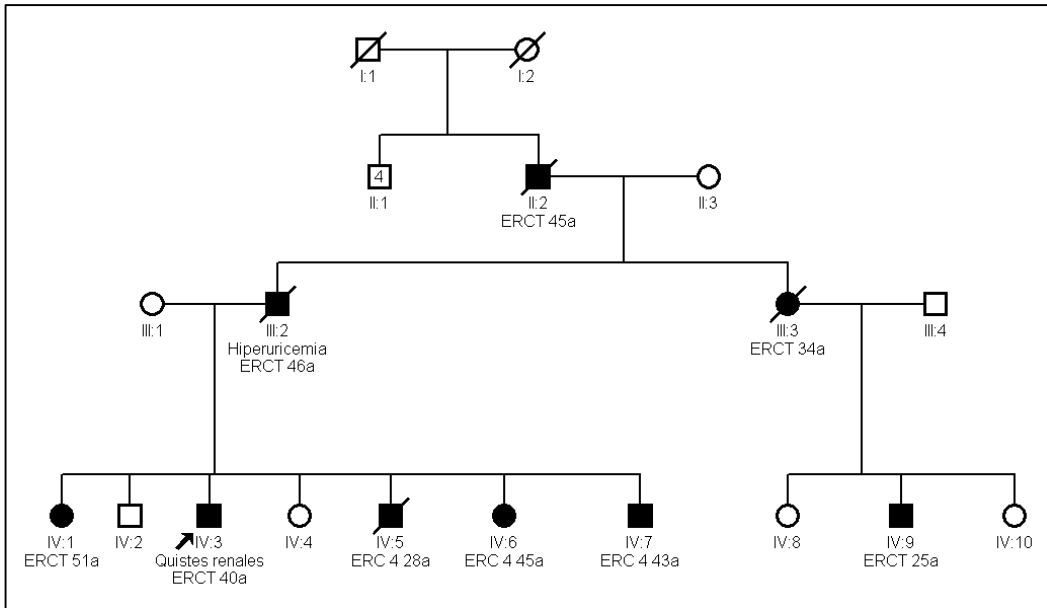
Pedigrí 5. NFNF-23



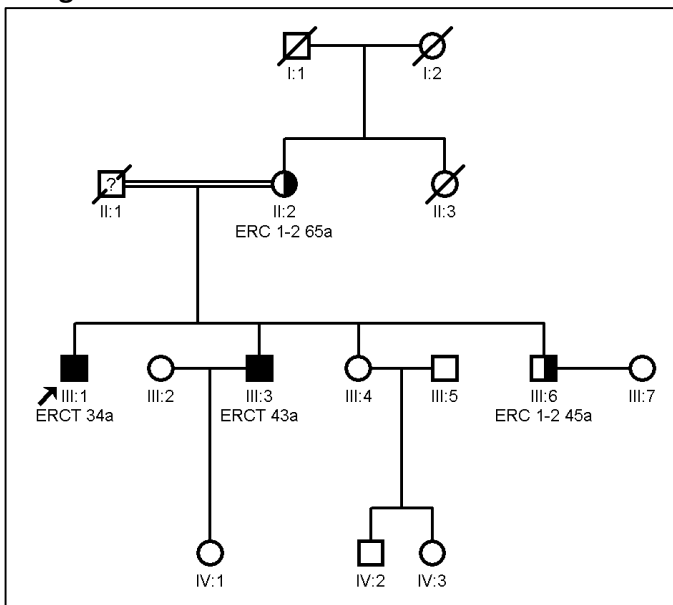
Pedigrí 6. NFNF-26



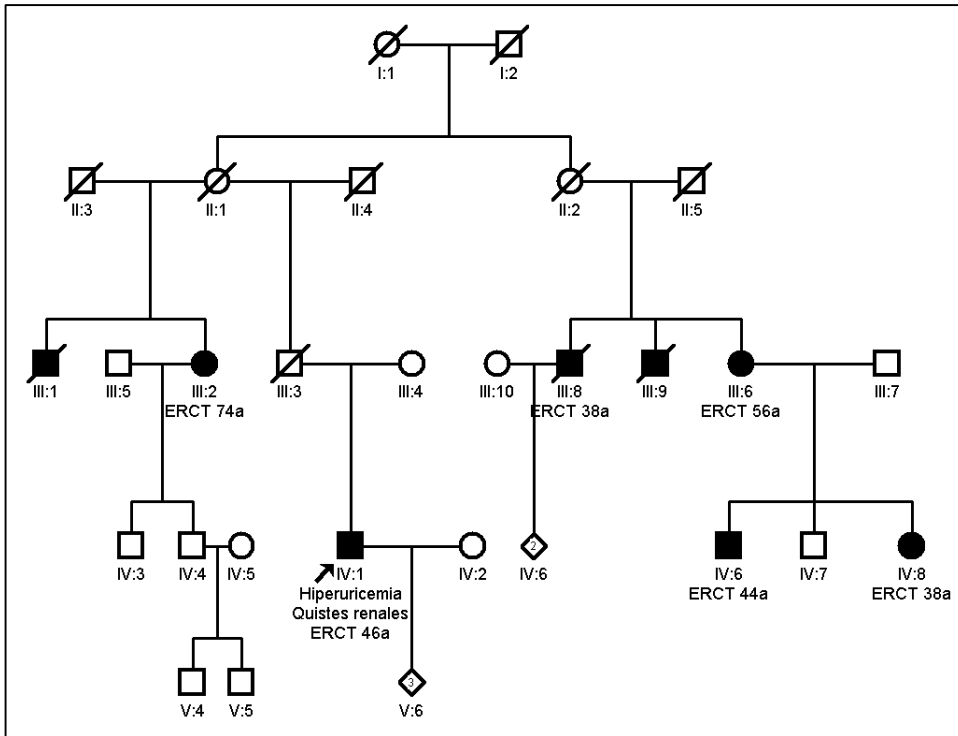
Pedigrí 7. NFNF-32



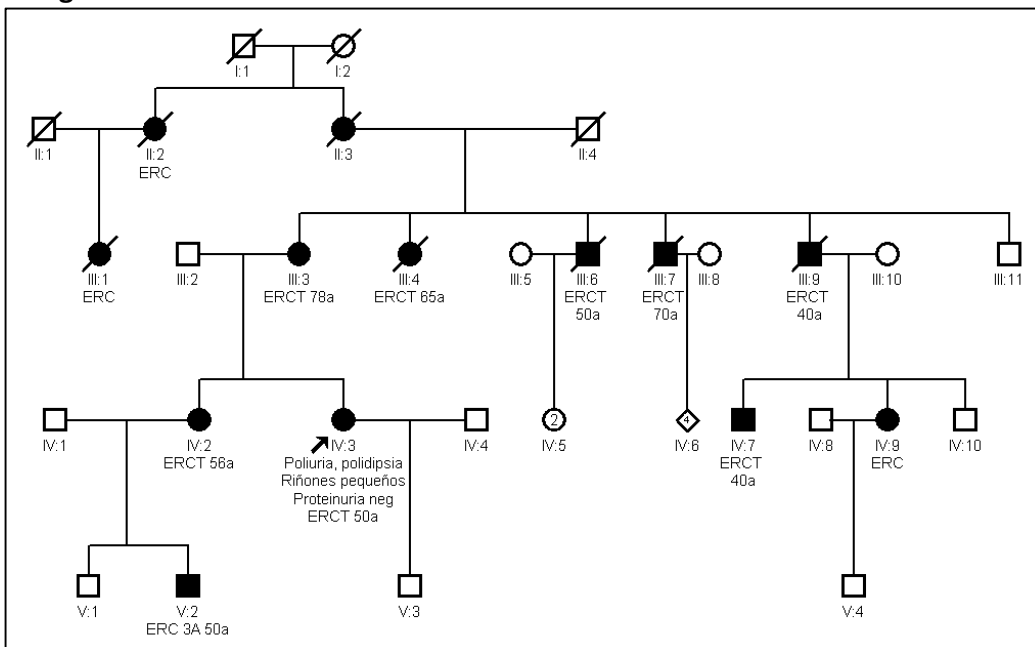
Pedigrí 8. NFNF-36



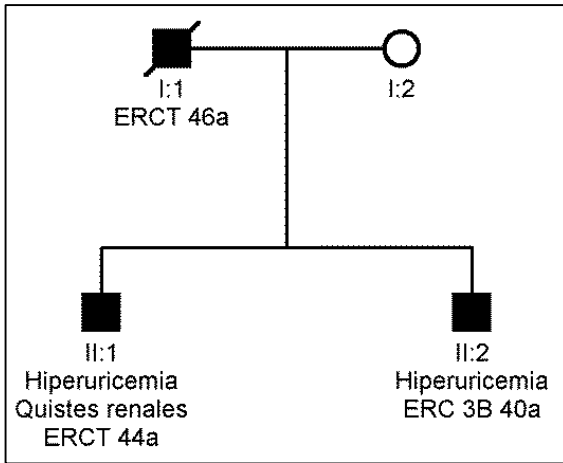
Pedigrí 9. NFNF-50



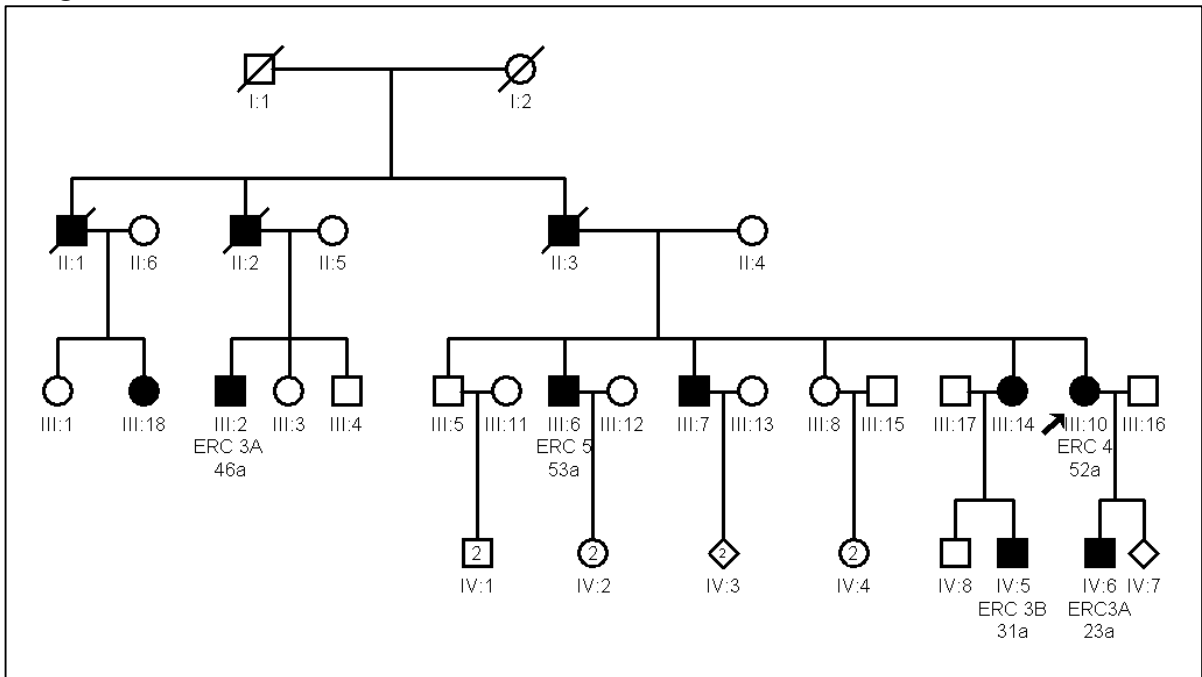
Pedigrí 10. NFNF-52



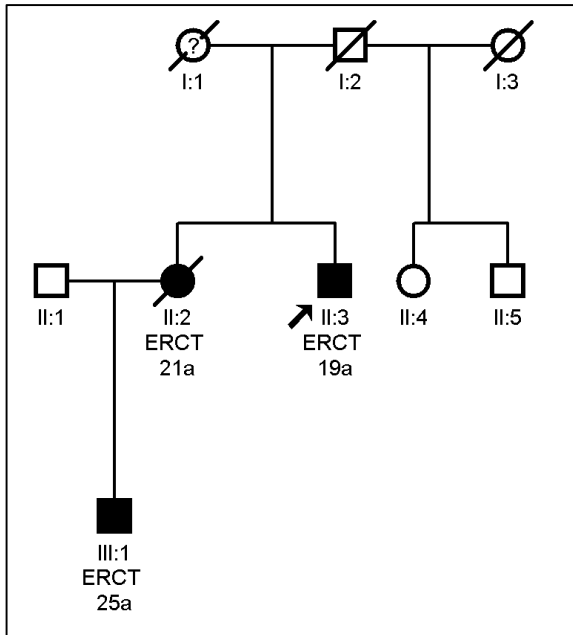
Pedigrí 12. NFNF-57



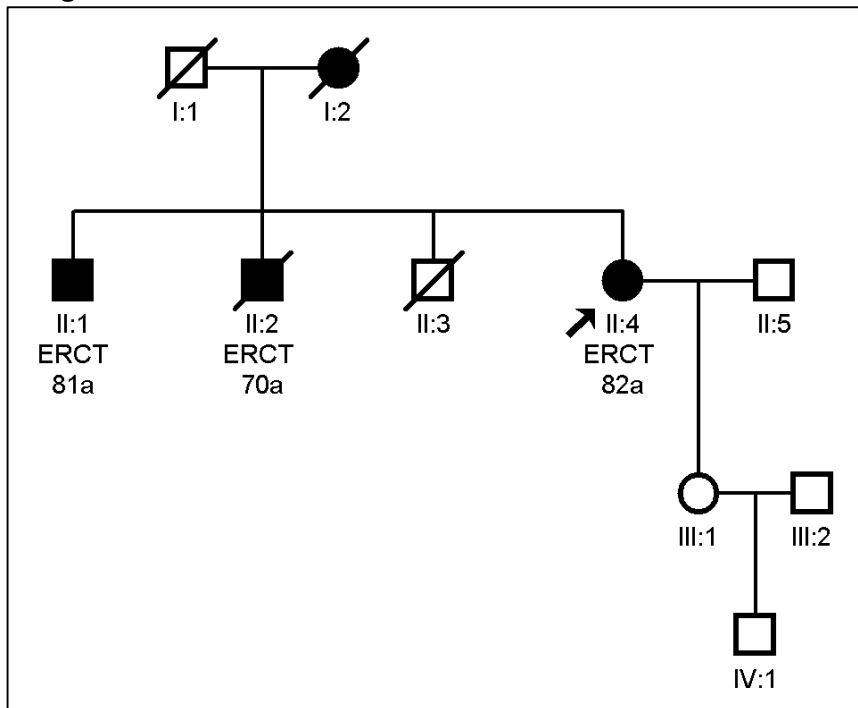
Pedigrí 13. NFNF-64



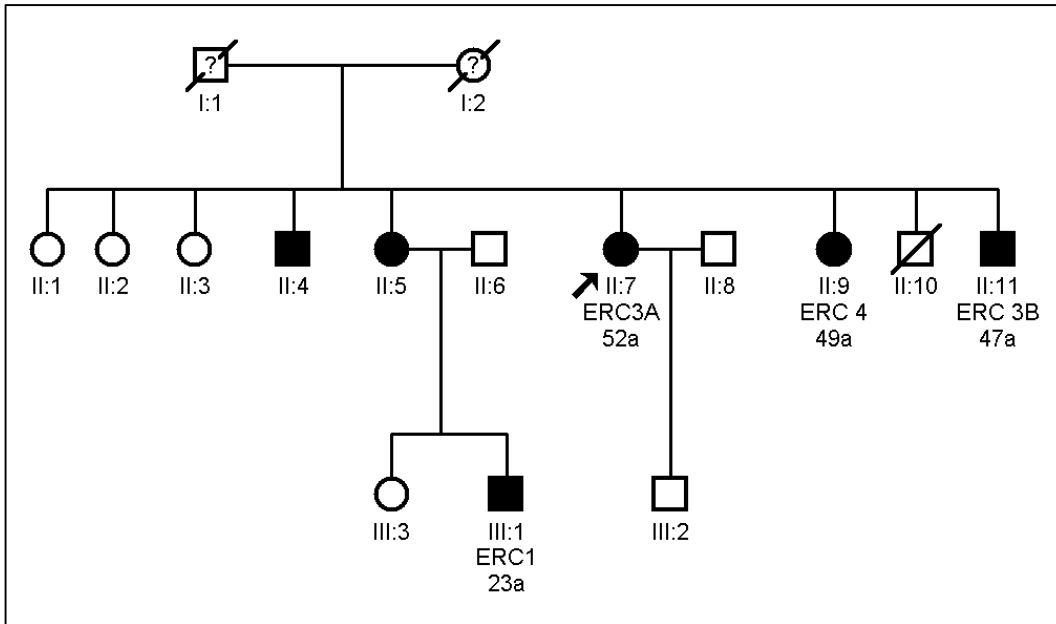
Pedigrí 14. NFNF-72



Pedigrí 15. NFNF-76



Pedigrí 16. NFNF-77



Pedigrí 17. NFNF-80

