

En junio de 2020 aparecen publicadas 280 variantes del gen *ALDH3A2* en 182 individuos con síndrome de Sjögren-Larsson (LOVD, PubMed). Algunas de ellas, como c.471+1delG, presente en las pacientes 2 y 3, han sido descritas ampliamente en familias europeas. Sin embargo, los cambios detectados en la primera paciente no han sido descritos previamente⁵.

Tras una revisión de los casos publicados en nuestro país, encontramos 4 diagnosticados en la edad adulta, tras el diagnóstico de la enfermedad oftalmológica o dermatológica características, y un solo caso de presentación pediátrica⁶.

La mutación c.86_96del da lugar a un desplazamiento en la pauta de lectura y una proteína truncada. Sin embargo, la presencia de un codón de inicio de lectura más adelante podría hipotetizar la presencia de una proteína en la que falten los primeros 32 aminoácidos (de los 508 que contiene la proteína), y que pueda mantener cierta actividad residual y un fenotipo atenuado.

Pensamos que es importante recordar la asociación de ictiosis congénita y enfermedad neurológica como uno de los síndromes neuroictiosicos conocidos, así como llamar la atención sobre la presencia de portadores de estas mutaciones en nuestro país, para ayudar a un diagnóstico precoz y al establecimiento de una adecuada correlación fenotipo/genotipo. El caso 1, que presenta una deleción y una mutación no descrita, tiene un patrón con mayor hipotonía axial y con una ictiosis más leve que los casos 2 y 3, que muestran una mutación ya descrita ampliamente.

Bibliografía

1. Fuijkschot J, Theelen T, Seyger MMB, van der Graaf M, de Groot IJM, Wevers RA, et al. Sjögren-Larsson syndrome in clinical practice. *J Inher Metab Dis*. 2012;35:955–62.
2. Rizzo WB, Carney G. Sjögren-Larsson syndrome: Diversity of mutations and polymorphisms in the fatty aldehyde dehydrogenase gene (*ALDH3A2*). *Hum Mutat*. 2005;26:1–10.
3. Rizzo WB, Carney G, Lin Z. The molecular basis of Sjögren-Larsson syndrome: Mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1547–60.
4. Rizzo W, Jenkins S, Boucher P. Recognition and diagnosis of neuro-ichthyotic syndromes. *Semin Neurol*. 2012;32:75–84.
5. Weustenfeld M, Eidelpes R, Schmuth M, Rizzo W, Zschocke J, Keller M. Genotype and phenotype variability in Sjögren-Larsson syndrome. *Hum Mutat*. 2019;40:177–86.
6. Mora-López F, Vilches-Moreno M, Marín-Iglesias R. Nueva mutación en el gen *ALDH3A2* en un niño con síndrome de Sjögren-Larsson. *Rev Neurol*. 2018;67:415–6.

Cristina Villar-Vera^{a,*}, Ana Cuesta Peredo^b,
Lucía Monfort-Belenguer^a, María Rosario Abellán Sanchez^c
y Cecilia Martínez-Costa^d

^a Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^b Laboratorio de Bioquímica y Patología Molecular, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^c Unidad de Genotipado y Diagnóstico Genético, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, España

^d Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisvillarvera@gmail.com
(C. Villar-Vera).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.020>

1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ectasia piélica antenatal: signo guía para el diagnóstico familiar de una enfermedad genética

Antenatal hydronephrosis: key sign for the diagnostic of a familial genetic disease

Sra. Editora:

El factor nuclear hepático 1 beta (*HNF1β*; 17q12) está involucrado en la organogénesis de varios tejidos como son el páncreas, el hígado y el tracto genitourinario. Las manifestaciones clínicas más conocidas son la diabetes mellitus tipo *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) y los quistes renales¹, pero la asociación con otras anomalías congénitas del tracto urinario es menos conocida. La enfermedad sigue un patrón de herencia autosómica dominante. Presentamos el caso de una familia afectada de una mutación en el gen del *HNF1β*, cuyo caso índice fue un recién nacido con una ectasia piélica antenatal.

Se trata de un lactante de 12 meses seguido desde el primer mes de vida por ectasia pielocalicial izquierda grado



3-4 prenatal (clasificación de la Sociedad Urología Fetal)². En el control ecográfico postnatal, se confirma dicha ectasia pielocalicial, pero se observa también un riñón izquierdo disminuido de tamaño renal (-2,5 DS) junto con dos quistes corticales, con riñón contralateral normal. No presentaba otros antecedentes personales de interés. La cistouretrografía miccional seriada resultó normal y en el renograma diurético ^{99m}Tc-MAG3 no se observó patrón obstructivo y presentaba normofunción bilateral. En el control ecográfico del año de vida, junto con la ectasia piélica izquierda, se objetivan riñones de tamaño normal, pero con hiperecogenicidad bilateral, así como quistes renales bilaterales; analítica con creatinina elevada (0,6 mg/dL) y filtrado glomerular estimado (FGe) disminuido (Schwartz 2009, 52,9 mL/min/1,73 m²). Entre los antecedentes familiares, solo destacaba que el padre y el abuelo paterno tenían diabetes mellitus tipo 1 (DM1). La hermana de tres años estaba sana, con ecografía renal normal. Se revisan los antecedentes médicos del padre, objetivándose junto al diagnóstico de DM1 a los 16 años, el hallazgo ecográfico de riñones hiperecogénicos con quistes renales bilaterales. Además, a los cinco años de evolución de la DM1, había sido diagnosticado de nefropatía diabética con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3

Tabla 1 Enfermedades asociadas a quistes renales¹

Genéticas	No genéticas
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (PQRAR) Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (PQRAD) Nefronoptosis Enfermedad quística medular Enfermedad ligada a HNF1β Enfermedad de Von Hippel-Lindau Complejo esclerosis tuberosa Quistes renales en síndromes malformativos 	<p><i>Enfermedades del desarrollo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Riñón en esponja medular <p><i>Enfermedades adquiridas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Displasia renal multiquística Enfermedad quística renal adquirida Quistes renales simples Quistes renales multiloculares Quistes hipopotasémicos

a A1, llamando la atención la ausencia de albuminuria y el haber mantenido un aceptable control metabólico (hemoglobinas glicadas < 6,5%). Destacaba también, en analíticas previas, creatininas elevadas ya desde los 10 años (1,1 a 1,6 mg/dL), previo al diagnóstico de DM1. El abuelo paterno presentaba una clínica similar al padre.

Sospechando en la familia un síndrome de quistes renales y diabetes, se solicita un estudio genético del gen *HNF1 β* al paciente pediátrico, obteniéndose una mutación en heterocigosis (mutación en *HNF1 β NM_000458.2: c.554 + 3_554 + 6del*). Se amplía el estudio genético al padre del paciente, encontrándose la misma mutación. El paciente actualmente tiene 25 meses y presenta una ERC estadio 3 a A1 (FGe - Schwartz 2009, 59 mL/min/1,73 m² y por cistatina c- Pottel 2017, 52 mL/min/1,73 m²) con hipostenuria sin albuminuria y sin acidosis metabólica, alteraciones iónicas, ni hipomagnesemia, hiperuricemia o hipertransaminasemia, típicas de esta enfermedad. Recibe tratamiento únicamente dietético.

Las mutaciones en el *HNF1 β* son responsables del síndrome de quistes renales y diabetes, que se engloba dentro de las nefropatías tubulointersticiales autosómicas dominantes (tabla 1)³. Sus manifestaciones más frecuentes son la asociación de diabetes tipo MODY (MODY 5), que suele ser de inicio postpuberal, y quistes renales. La variabilidad en la afectación renal es muy amplia, desde muerte fetal por fallo renal prenatal, hasta función renal normal en el adulto, sin haber correlación con el genotipo^{1,3}. Es también una de las principales causas de riñones fetales hiperecogénicos y es la etiología monogénica más frecuentemente encontrada en las anomalías congénitas del tracto urinario (prevalencia 10 a 30% según las series), pudiendo expresarse como agenesia renal, riñón multiquístico, displasia renal uni o bilateral, ectopia renal, reflujo vesicoureteral, estenosis pieloureteral o hidronefrosis⁴⁻⁶, como en nuestro caso clínico. Entre las manifestaciones extrarrenales, además de la diabetes (incluyendo la diabetes gestacional), destaca la hipomagnesemia, hipopotasemia, hiperuricemia y gota, y el aumento de transaminasas. Dado que la primera

Tabla 2 Score para cribado *HNF1 β* ⁵

Antecedentes familiares	+ 2	
Riñón hiperecogénico ^a	+ 4	
Quistes renales ^a	+ 4	
Riñón hipoplásico ^a	+ 2	
Malformación tracto urinario ^a	+ 1	<i>HNF1β score < 8</i> VPN 99,4%
Riñón multiquístico	+ 2	
Riñón único	+ 1	<i>HNF1β score \geq 8</i> S 98,2%, E 41,1% VPP 19,8%
Hipomagnesemia	+ 2	
Hipopotasemia	+ 1	
Gota debut precoz (< 30 años)	+ 2	
MODY o hipoplasia pancreática	+ 4	
Anomalías genitourinarias	+ 4	
Aumento transaminasas	+ 2	

MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; S: sensibilidad; E: especificidad.

^a Si bilateral: x2

manifestación clínica puede ser una una CAKUT (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*) y que esta es una de las causas más frecuentes de anomalías ecográficas prenatales, se han publicado recomendaciones para el cribado de esta mutación en pacientes con CAKUT que cumplan con una serie de criterios de inclusión (tabla 2)^{4,5}. La importancia de conocer esta enfermedad radica, no solo en realizar un diagnóstico precoz (para conseguir un adecuado seguimiento de estos pacientes que mejore su pronóstico a largo plazo y enlentecer la progresión de la enfermedad renal), sino en la importancia de realizar un consejo genético a las familias afectadas, especialmente necesario en esta patología por su gran variabilidad fenotípica, pudiéndonos encontrar personas con ERC de debut en el primer año de vida, cuyos progenitores presentan una manifestación más leve de la enfermedad, como en nuestro caso.

Bibliografía

1. Iceta-Lizarraga A, Barajas-de Frutos D. Enfermedades quísticas renales. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014;1:191–206.
2. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction to the system used by the society for fetal urology. *Pediatr Radiol*. 1993;23:478–80.
3. Ayasreh-Fierro N, Miquel-Rodríguez R, Matamala-Gastrón A, Ars-Criach E, Torra-Balcells R. Revisión de la nefropatía tubulointersticial autosómica dominante. *Nefrología*. 2017;37:235–43.
4. Raaijmakers A, Corveleyn A, Devriendt K, Van Tienoven TP, Allegaert K, Van Dyck M, et al. Criteria for HNF1 β analysis in patients with congenital abnormalities of kidney and urinary tract. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:835–42.
5. Faguer S, Chassaing N, Bandin F, Prouheze C, Garnier A, Casemayou A, et al. The HNF1 β score is a simple tool to select patients for HNF1 β gene analysis. *Kidney Int*. 2014;86:1007–15.
6. Ulinski T, Lescure S, Beaufilets 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;17:497–503.

María Teresa Alarcón-Alacio* ,
María Teresa Penela-Vélez de Guevara,
María del Mar Ballesteros-García
y María José Rivero-Martín

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: terearc@hotmail.com

(M.T. Alarcón-Alacio).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.03.003>
1695-4033/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en
nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo
Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND ([http://
creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).