



## CO-009 - CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD ASOCIADA A HNF1B: IMPLICACIONES PRÁCTICAS

M. Gomes Porras<sup>a</sup>, L. Salamanca Fresno<sup>b</sup>, I. González Casado<sup>b</sup>, M.S. Ruiz de Adana Navas<sup>a</sup> y Á. Campos Barros<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, España. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. <sup>c</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER U753), ISCIII, Madrid, España.

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad asociada al factor nuclear de hepatocitos 1B (HNF1B) es una entidad clínica multisistémica compleja.

**Objetivos:** Caracterizar clínica y molecularmente pacientes con variantes en el gen *HNF1B* diagnosticados en el INGEMM entre el 2009-2024.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluyó 67 pacientes (33 pediátricos y 34 adultos, 29 casos fueron familiares) con variantes en *HNF1B* identificadas por MLPA y panel NGS de diseño propio (incluye 473 genes asociados a disglucemias). El filtrado, clasificación y priorización de variantes se realizó con los programas VarSeqV2,6.2 y Alamut Visual Plus V1,12, utilizando criterios de confianza y calidad, (profundidad > 100x; % pb 20x > 95%) frecuencia alélica en controles 1% (gnomAD V2,1.1 controls), impacto (*missense*, *frameshift*, *nonsense*) y predicción *in silico* de patogenicidad (CADD V1,6 *score* > 20).

**Resultados:** 45/67 pacientes (67,2%) presentaron variantes puntuales en heterocigosis en el gen *HNF1B* (88,9% de cambio de sentido y 11,1% de cambio de pauta de lectura), 46,6% clasificadas VUS y 26,7% probablemente patogénicas o patogénicas. 22/67 pacientes (32,8%) presentaron delección en heterocigosis de la región cromosómica 17q12 que incluye todos los exones de *HNF1B*. 13 variantes fueron *de novo*, de las que 9/13 correspondieron a delecciones 17q12. Hubo 6 casos de MODY digénica (3 +HNF1A, 1 +GCK y 1 +ABCC8) y 2 trigénica (1 +HNF1A+ABCC8 y 1 +GCK+KCNJ11). En los casos con variantes puntuales predominó la nefropatía (73,2% malformaciones variables, 55,5% ERC, realizados 1 trasplante hepatorenal y 1 renal, pendiente otro trasplante renal) seguida del 60% con DM: debut promedio 32,8años (11-59 años), HbA<sub>1c</sub> media 7,2 ± 0,9%, 74% con complicaciones microvasculares (17/20 nefropatía, 5/20 RD, 3/20 neuropatía) y 14,8% macrovasculares, 66,6% con insulino terapia y en la mitad de los casos en combinación con hipoglucemiantes no insulínicos. 56,1% hepatopatía, 32,5% hiperuricemia/gota, 30,8% hipomagnesemia, 29,3% atrofia/agenesia pancreática, 17,7% hiperparatiroidismo, 11,1% malformaciones genitales y 4,4% de alteraciones neuropsiquiátricas. El síndrome de delección recurrente 17q12 (SDR17q12) se caracterizó por nefropatía (100% malformaciones variables, 50% ERC, pendiente realizar 2 trasplantes renales) diagnosticada principalmente en el periodo neonatal (77,3%), seguida del 70% con hipomagnesemia, 59,1% hepatopatía, 36,4% alteración neuropsiquiátrica y prediabetes (1 caso con antecedente personal de DM neonatal transitoria atribuida a esta mutación). Fue mucho menos frecuente (18,2%) la DM

insulinodependiente. 22,7% con malformaciones genitales e hiperuricemia/gota, 18,2% hiperparatiroidismo y 13,6% agenesia/atrofia pancreática.

**Conclusiones:** La enfermedad asociada a HNF1B requiere un abordaje y seguimiento multidisciplinar y asesoramiento genético. Su penetrancia es elevada y la expresión variable, incluso a nivel intrafamiliar. Son frecuentes los casos esporádicos, especialmente en el SDR17q12, en el que predomina la nefropatía neonatal, la hepatopatía y alteraciones neuropsiquiátricas. Las mutaciones puntuales suelen presentarse en forma sindrómica, asociando DM con nefropatía y hepatopatía. La mayoría de la DM es insulinodependiente debido a la nefropatía avanzada y agenesia/atrofia pancreática.