



CASOS CLÍNICOS

Diagnóstico preclínico de la nefropatía familiar asociada a hiperuricemia

R. Torres*, J. Martínez ARA**, M. Mora*** y J. García Puig***

*Servicios de Bioquímica Clínica. **Nefrología. ***Medicina Interna. Hospital Universitario «La Paz». Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Presentamos un paciente en el que se realizó el diagnóstico presintomático de la entidad denominada «nefropatía familiar asociada a hiperuricemia» (OMIM 162000; FJHN). Se trata de una enfermedad hereditaria, autosómica dominante que se caracteriza por su evolución a insuficiencia renal. En ciertas familias se han encontrado mutaciones en el gen que codifica la proteína uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall (UMOD). La presentación clínica de esta entidad es heterogénea. En ocasiones debuta como hiperuricemia juvenil por disminución de la excreción renal de ácido úrico con posible gota, pero en otras ocasiones la primera manifestación es la insuficiencia renal. El estudio del gen UMOD dio lugar al hallazgo de que el paciente era heterocigoto para la mutación G869 → A, que ocasiona la sustitución del aminoácido cisteína por tirosina (C255 por Y) en posición 255 de la proteína, y permitió establecer el diagnóstico de la enfermedad FJHN. Este enfermo ilustra la posibilidad de identificar de forma precoz la alteración genética asociada a la FJHN. Este hecho obliga a un seguimiento y eventual tratamiento para intentar atenuar la progresión inexorable a insuficiencia renal.

Palabras clave: **Hiperuricemia. Uromodulina. Tamm-Horsfall.**

PRECLINICAL DIAGNOSIS OF THE FAMILIAL NEPHROPATHY ASSOCIATED TO HYPERURICEMIA

SUMMARY

We describe one patient with the pre-symptomatic diagnosis of the disease named «familial nephropathy associated to hyperuricemia» (OMIM 162000; FJHN). This is a hereditary disease, autosomic dominant, characterized by its progression to renal insufficiency. Several mutations in the gene that codifies uromodulin or Tamm-Horsfall protein (UMOD) have been identified in some families. The clinical presentation is heterogeneous. In some cases the disease appears as juvenile hyperuricemia due to a diminished renal urate excretion, with or without gout, but in some other cases the first manifestation is renal insufficiency. The study of the UMOD gene shows that patient is heterozygous for the mutation G869 → A, which results in C255Y change, and enabled to establish the diagnosis of FJHN. This patient shows the possibility to identify the genetic alteration associated to FJHN in early stages. This fact implies a clinical follow-up and eventual treatment to reduce the inexorable progression to renal insufficiency.

Key words: **Hyperuricemia. Uromodulin. Tamm-Horsfall.**

Correspondencia: Dra. Rosa Torres Jiménez
Laboratorio de Bioquímica. Edificio de Laboratorios
Hospital «La Paz»
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: rtorres.hulp@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Tres entidades clínicas diferentes se han asociado a mutaciones en el gen de la uromodulina, localizado en el cromosoma 16p 13.11 (UMOD; MIM 191845): la enfermedad medular quística renal tipo 2 (MCKD2; OMIM 603860), la nefropatía familiar asociada a hiperuricemia (Familiar juvenile hyperuricemic nephropathy FJHN; OMIM 162000), y la enfermedad quística-glomerular renal (GCKD; OMIM 137920)^{1,2}. Estas tres enfermedades renales son hereditarias y tienen en común su evolución a insuficiencia renal precedida de hiperuricemia por marcada disminución de la excreción renal de ácido úrico.

La nefropatía familiar asociada a hiperuricemia fue descrita por primera vez por Duncan y Dixon en 1960³. Se hereda de forma autosómica dominante. Suele presentarse en sujetos jóvenes de ambos sexos con hiperuricemia asintomática o gota. La hiperuricemia se acompaña de una importante disminución de la excreción renal de uratos. Los riñones suelen mostrar disminución de su tamaño con o sin quistes. La insuficiencia renal suele comenzar entre la segunda y cuarta década de la vida. Al cabo de 10 a 20 años se produce una insuficiencia renal en estadio final, precisando tratamiento sustitutivo. Desde el punto de vista anatomopatológico, se evidencia una nefritis crónica intersticial con engrosamiento de la membrana basal tubular y ocasionales depósitos de material hialino⁴. Dentro de una misma familia la presentación clínica suele ser heterogénea en cuanto a la edad de aparición y la gravedad de las manifestaciones. La hiperuricemia, asociada o no a gota, suele ser el signo más precoz que posibilita el diagnóstico en los afectados, pero no es un signo universal en todos los casos⁵. Por otra parte, se han descrito algunos miembros de una determinada familia con hiperuricemia y excreción fraccionada de urato < 5% sin mutación en el gen de la UMOD⁶. Estos dos hechos dificultan el diagnóstico clínico de la FJHN y demuestran la importancia de las pruebas genéticas para un diagnóstico de seguridad.

EXPOSICIÓN DEL PACIENTE

Niño de 8 años de edad (fig. 1; sujeto III-1) que pertenece a la tercera generación de una familia diagnosticada en el Hospital Universitario «La Paz» de Nefropatía Familiar asociada a hiperuricemia⁴. En varios miembros de esta familia se detectó una mutación en el gen UMOD, que correspondía a una sustitución puntual de guanina por adenina en el nucleótido 869 del gen, y que ocasionaba la sustitu-

ción del aminoácido cisteína por tirosina (C255 por Y) en posición 255 de la proteína⁷. El padre del niño, dos tíos paternos y la abuela paterna están afectados por esta enfermedad. El padre comenzó con gota a los 23 años, y fue diagnosticado de insuficiencia renal en estadio final a los 40 años, requiriendo tratamiento con hemodiálisis y posterior trasplante renal.

Análisis realizados

Tras un estudio clínico detallado, se obtuvieron muestras biológicas. La orina se procesó en un analizador automático de orina (Aution Max AX-4280. Menarini Diagnostics) y la concentración de urato y creatinina en plasma y orina de 24 horas se determinó en un sistema MODULAR P (Roche). El ADN genómico se extrajo a partir de sangre venosa periférica mediante Puragene™ Blood DNA Isolation kit (Gentra Systems). Se procedió a amplificar un fragmento del gen UMOD que incluye el exón 4 donde se localiza la mutación detectada en la familia⁷ mediante PCR (PCR mastermix, Promega). El fragmento amplificado se purificó y se secuenció empleando BigDye Terminator Cycle Sequencing kit, versión 1 (Applied Biosystem), en un secuenciador automático ABI 3700 (Applied Biosystem).

Resultados obtenidos

En la tabla I se recogen los resultados del metabolismo de purinas en el paciente descrito en dos estudios realizados con 6 meses de diferencia. En comparación con los valores de referencia para niños varones normales⁸ observamos una hiperuricemia. Esta se acompaña de una infra-excreción «relativa» de uratos para la elevada hiperuricemia y carga filtrada de uratos. Así la excreción urinaria de uratos en mg/24 horas y el cociente úrico/creatinina están dentro de los límites de la normalidad pero la excreción fraccionada se encuentra descendida. El filtrado glomerular es normal (aclaramiento de creatinina: 116 ml/min).

El análisis del ADN mostró que el paciente era heterocigoto para la mutación G869 → A del gen UMOD (fig. 1).

DISCUSIÓN

Este paciente representa la primera descripción preclínica en España de la enfermedad FJHN. Hart y cols.¹ demostraron por primera vez la asociación

Tabla I. Metabolismo del ácido úrico en el paciente estudiado

	Controles ⁸ varones de 3-15 años	Paciente
Suero		
Uratos (mg/dl)	3,05 ± 1,26	6,6-7,2
Creatinina (mg/dl)	0,6 ± 0,11	0,7-0,5
Orina		
Ácido úrico (mg/24 h)	336 ± 196	487,8-472,6
Excreción Fraccionada de urato (%)	14,4 ± 8,35	3,74-4,75
Úrico/creatinina (mg/mg)	0,68 ± 0,30	0,60-0,68

Los resultados de dos estudios en el mismo paciente (6 meses de diferencia) se comparan con los de sujetos controles normales⁸.

de una mutación en el gen UMOD con la presencia de Nefropatía Familiar asociada a hiperuricemia en tres familias no relacionadas. Este hallazgo fue confirmado por Turner y cols.⁷ en cinco familias, tres de ellas estudiadas por nosotros y entre

las que se incluyó a la familia a la que pertenece el caso clínico aquí presentado. Hasta el momento se han comunicado más de 30 mutaciones en el gen de la UMOD asociadas a este trastorno^{1,2,6,7,9-13}. Se han descrito tres pacientes, pertenecientes a una misma familia, homocigotos para la mutación C255Y¹¹, que presentaban una forma más severa de la enfermedad. La determinación del gen responsable de esta patología ha permitido confirmar que la FJNH y la MCKD2 son variantes de una misma enfermedad^{1,2}. El protagonismo patogénico de la alteración genética, que da lugar a una síntesis anómala de la uromodulina o proteína de Tamm Horsfall, resulta confuso: así, ciertas familias diagnosticadas de FJNH y de MCKD2 no presentan mutaciones en el gen UMOD^{6,7,9}, lo que suscita dudas acerca de su diagnóstico. Estos hechos han promovido que varios autores^{5,14} se hayan planteado una nueva terminología para distinguir las nefropatías con alteración en el gen UMOD de otras nefropatías hereditarias con hiperuricemia pero sin alteración en el gen UMOD.

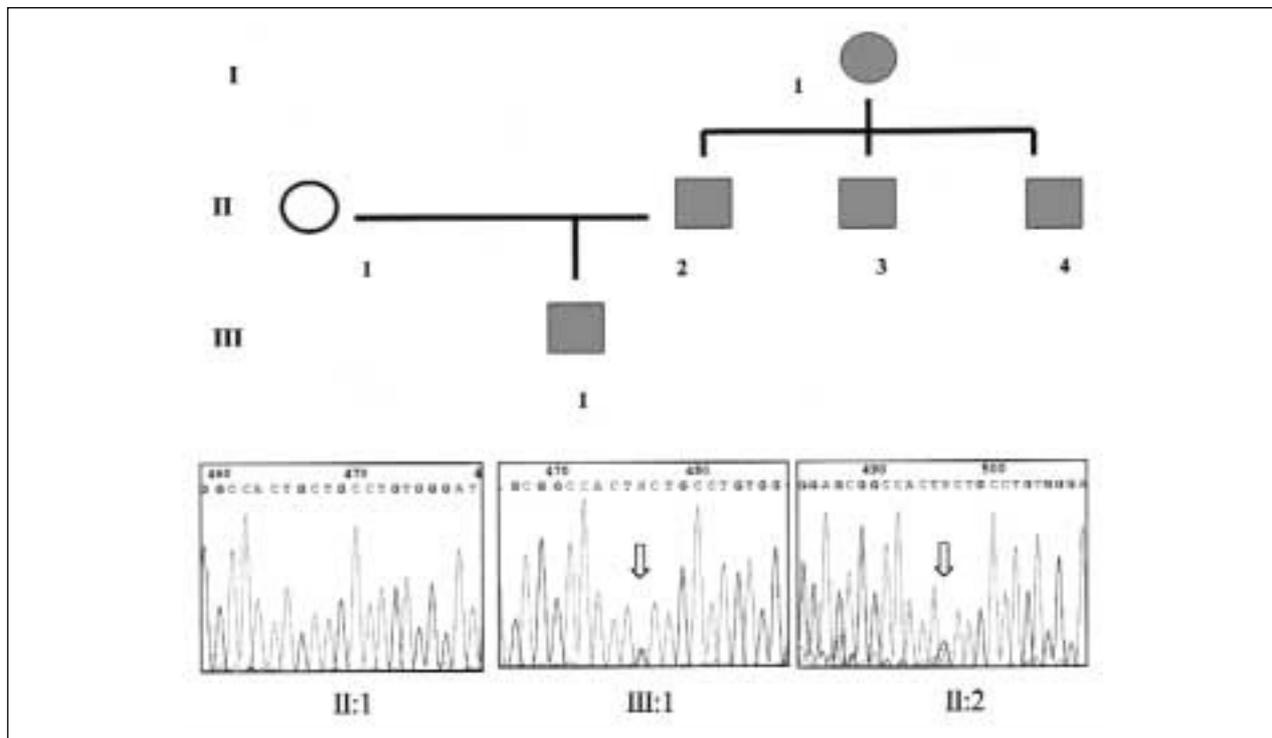


Fig. 1.—Árbol de la familia diagnosticada de nefropatía familiar asociada a hiperuricemia y gota, a la que pertenece el sujeto objeto de este estudio. Los cuadrados representan a varones y los círculos a mujeres. Los sujetos afectados están sombreados. En la parte inferior de la figura se muestra un fragmento de la secuencia del exón 4 del gen UMOD (que incluye la zona donde se localiza la mutación) de los sujetos 11:1 (madre-sana), 111:1 (propósito) y 11:2 (padre-afectado). La mutación se ha señalado con una flecha (heterocigoto GA, sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 869 que ocasiona la incorporación del aminoácido tirosina en lugar de cisteína en la posición 255 de la proteína de Tamm-Horsfall).

La uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall es la proteína más abundante en la orina. Esta proteína fue caracterizada en 1950 por Tamm y Horsfall¹⁵ pero su función no se conoce plenamente. La uromodulina se expresa de manera exclusiva en las células epiteliales de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo contorsionado distal. La mutación en el gen *UMOD* determina que la uromodulina mutada se acumule formando masas globulares dentro del citoplasma de las células epiteliales de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y del túbulo contorsionado distal^{2,10}. Estos depósitos de uromodulina explican que la excreción urinaria de la proteína mutada se haya encontrado disminuida en los pacientes con nefropatía familiar asociada a una mutación en el gen *UMOD*. La mutación en el gen *UMOD* no ocasiona una disminución en la síntesis de la proteína sino que afecta al transporte intracelular de la misma hasta la membrana plasmática². El hallazgo de depósitos de la proteína mutada en el retículo endoplasmático apoyaría esta hipótesis. Los acúmulos intracitoplasmáticos de la proteína, cuando se analizan mediante microscopía electrónica, aparecen como material fibrilar en el retículo endoplasmático con pequeñas zonas alrededor de las mitocondrias. También se han descrito depósitos intersticiales de uromodulina. El depósito de la proteína en las células tubulares ocasionaría su apoptosis y los depósitos de uromodulina se liberarían al intersticio renal. La uromodulina puede tener un potencial inflamatorio, y a nivel intersticial desencadenaría una respuesta inflamatoria y nefritis intersticial. Por otra parte, se ha hipotetizado que la uromodulina podría ser responsable de la impermeabilidad al agua característica de la rama gruesa ascendente del asa de Henle, por su capacidad de formar una estructura reversible de tipo gel. La uromodulina mutada no podría formar dicha barrera al no alcanzar la membrana plasmática lo que daría lugar a una incapacidad para concentrar la orina. Esta anomalía ocasionaría una disminución de la reabsorción de cloruro sódico en la rama gruesa ascendente del asa de Henle originando una contracción de volumen. La disminución de la reabsorción de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle se compensaría con un aumento de la reabsorción en el túbulo proximal, aumentando la actividad del transportador de urato *URAT1*, dando lugar a la hipoexcreción renal de urato e hiperuricemia.

Consideramos que la descripción de este caso clínico es relevante por diversas razones. En primer lugar constituye la primera descripción comunicada en España del diagnóstico preclínico de la entidad denominada FJHN. En segundo lugar y hasta el pre-

sente, la identificación de los miembros afectados se realizaba en base a los datos del metabolismo del ácido úrico (hiperuricemia con infra-excreción de uratos) y/o de insuficiencia renal. Muchos casos no se han podido diagnosticar hasta la aparición de estas alteraciones metabólicas. Por tanto, al disponer de una prueba genética podemos distinguir con seguridad los miembros afectados de los sanos. Por último, y en ausencia de Ensayos Clínicos, es posible que al realizar un diagnóstico pre-sintomático podamos recomendar algunas medidas terapéuticas que atenúen la progresión inexorable a insuficiencia renal. En este sentido, el conocimiento de la alteración genética abre un camino para profundizar en la patogenia de la enfermedad y vislumbrar algún posible tratamiento. Algunos autores han destacado la relevancia patogénica de la elevación de las concentraciones de ácido úrico, de forma que su disminución con alopurinol mejoraría o detendría el curso de la enfermedad¹⁶. Otros autores^{4,5,17,18} han defendido que la hiperuricemia es un fenómeno secundario y que el tratamiento con alopurinol no retrasaría la aparición de la insuficiencia renal¹⁸. Este y otros debates requieren nuevos estudios.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado gracias a una Ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias para la Red Temática REDEMETH (G03/054).

BIBLIOGRAFÍA

- Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, Xu L, Zhu H, Barmada MM, Bleyer AJ: Mutations of the *UMOD* gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 39: 882-892, 2002.
- Rampoldi L, Caridi G, Santon D, Boaretto F, Bernascone I, Lamorte G, Tardanico R, Dagnino M, Colussi G, Scolari F, Ghiggeri GM, Amoroso A, Casari G: Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet* 12: 3369-84, 2003.
- Duncan H, Dixon AS: Gout, familial hyperuricaemia, and renal disease. *Q J Med* 29: 127-135, 1960.
- Puig JG, Miranda ME, Mateos FA, Picazo ML, Jiménez ML, Calvin TS, Gil AA: Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. *Arch Intern Med* 153: 357-365, 1993.
- Bleyer AJ, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Zhu H, Satko SG, Weller N, Deterding E, McBride D, Gorry MC, Xu L, Gannier D, Hart TC: Clinical characterization of a family with a mutation in the uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) gene. *Kidney Int* 64: 36-42, 2003.
- Kudo E, Kamatani N, Tezuka O, Taniguchi A, Yamanaka H, Yabe S, Osabe D, Shinohara S, Nomura K, Segawa M, Miyamoto T, Moritani M, Kunika K, Itakura M: Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: detection of mutations in the uro-

- modulin gene in five Japanese families. *Kidney Int* 65: 1589-1597, 2004.
7. Turner JJO, Stacey JM, Harding B, Kotanko P, Lhotta K, Puig JG, Roberts I, Torres RJ, Thakker RV: Uromodulin mutations cause Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1398-1401, 2003.
 8. Vázquez Martul M, Sánchez Bayle M, Écija JL, Sánchez Medina F, Otero J: Valores normales de uricosuria en la infancia. *Nefrología* 8: 250-254, 1988.
 9. Wolf MT, Mucha BE, Attanasio M, Zalewski I, Karle SM, Neumann HP, Rahman N, Bader B, Baldamus CA, Otto E, Witzgall R, Fuchshuber A, Hildebrandt F: Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int* 64: 1580-1587, 2003.
 10. Dahan K, Devuyst O, Smaers M, Vertommen D, Loute G, Poux JM, Viron B, Jacquot C, Gagnadoux MF, Chauveau D, Buchler M, Cochat P, Cosyns JP, Mougnot B, Rider MH, Antignac C, Verellen-Dumoulin C, Pirson Y: A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 14: 2883-2893, 2003.
 11. 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* 66: 558-563, 2004.
 12. Tinschert S, Ruf N, Bernascone I, Sacherer K, Lamorte G, Neumayer HH, Nurnberg P, Luft FC, Rampoldi L: Functional consequences of a novel uromodulin mutation in a family with familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3150-3154, 2004.
 13. Calado J, Gaspar A, Clemente C, Rueff J: A novel heterozygous mutation in the UMOD gene responsible for Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy. *BMC Medical Genetics* 6: 5, 2005.
 14. Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, Tardanico R, Izzi C, Pirulli D, Amoroso A, Casan G, Ghiggeri GM: Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanism. *Am J Kidney Dis* 44: 987-999, 2004.
 15. Tamm I, Horsfall FL Jr: A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *J Exp Med* 1952; 95: 71-97.
 16. Fairbanks LD, Cameron JS, Venkat-Raman G, Rigden SP, Rees L, Van T Hoff W, Mansell M, Pattison J, Goldsmith DJ, Simmonds HA: Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *QJM* 95: 597-607, 2002.
 17. Bleyer AJ, Hart TC: Familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *QJM* 96: 867-868, 2003.
 18. Puig JG, Torres RJ: Familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *QJM* 97: 457-458, 2004.