



"HNF1 β : A gene, several phenotypes"

Ho, Thien Anh ; Godefroid, Nathalie ; Devuyst, Olivier ; Pirson, Yves ; Demaret, Tanguy ; Dahan, Karin

ABSTRACT

La mutation du gène HNF1 β conduit à une maladie de présentation très variable, allant de la forme la plus classique, associant kystes rénaux et diabète, à des manifestations cliniques moins spécifiques et parfois isolées, comme une malformation des voies urinaires, une anomalie génitale, un retard mental, en passant par des observations asymptomatiques, comme une atrophie pancréatique, une cholestase biologique, une hypomagnésémie. La confirmation génétique de cette maladie, de transmission autosomique dominante, mais dont le taux de néomutation est élevé, permet de proposer au patient une prise en charge et un conseil génétique appropriés

CITE THIS VERSION

Ho, Thien Anh ; Godefroid, Nathalie ; Devuyst, Olivier ; Pirson, Yves ; Demaret, Tanguy ; et. al. *HNF1 β : A gene, several phenotypes*. In: *Louvain médical*, Vol. 133, no. 4, p. 197-200 (2014) <http://hdl.handle.net/2078.1/172690>

Le dépôt institutionnel DIAL est destiné au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques émanants des membres de l'UCLouvain. Toute utilisation de ce document à des fins lucratives ou commerciales est strictement interdite. L'utilisateur s'engage à respecter les droits d'auteur liés à ce document, principalement le droit à l'intégrité de l'œuvre et le droit à la paternité. La politique complète de copyright est disponible sur la page [Copyright policy](#)

DIAL is an institutional repository for the deposit and dissemination of scientific documents from UCLouvain members. Usage of this document for profit or commercial purposes is strictly prohibited. User agrees to respect copyright about this document, mainly text integrity and source mention. Full content of copyright policy is available at [Copyright policy](#)

HNFI β : UN GÈNE, PLUSIEURS PHÉNOTYPES

T.-A. Ho¹, N. Godefroid², O. Devuyst¹, Y. Pirson¹, T. Demaret³, K. Dahan⁴

La mutation du gène HNFI β conduit à une maladie de présentation très variable, allant de la forme la plus classique, associant kystes rénaux et diabète, à des manifestations cliniques moins spécifiques et parfois isolées, comme une malformation des voies urinaires, une anomalie génitale, un retard mental, en passant par des observations asymptomatiques, comme une atrophie pancréatique, une cholestase biologique, une hypomagnésémie. La confirmation génétique de cette maladie, de transmission autosomique dominante, mais dont le taux de néomutation est élevé, permet de proposer au patient une prise en charge et un conseil génétique appropriés.

VIGNETTE CLINIQUE

Un homme de 23 ans est hospitalisé en urgence dans un tableau d'acidocétose menant à la découverte d'un diabète, étiqueté de type 2 en raison d'une sécrétion résiduelle d'insuline et de l'absence d'auto-anticorps.

Il est suivi depuis sa naissance dans le service de Pédiatrie pour une malformation congénitale des voies urinaires consistant en une hydronéphrose bilatérale majeure sur reflux vésico-urétéral. Une urétérostomie avec réimplantation bilatérale n'a pas permis de corriger complètement ce reflux. Une insuffisance rénale chronique s'est progressivement développée.

Il présente également une macrocéphalie ainsi qu'une dysmorphie faciale. Il n'a pas de retard mental.

Une cholestase biologique sans obstacle des voies biliaires complète le tableau.

L'investigation génétique met en évidence une délétion étendue du gène HNFI β (*Hepatic Nuclear Factor 1 β*) hétérozygote (une seule copie du gène est altérée). Le patient est donc atteint du syndrome RCAD (*Renal Cysts and Diabetes*), associant dysplasie rénale (souvent kystique) et diabète de type 2, dit MODY 5 (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*).

Il ne présente cependant pas de kyste rénal, illustrant l'extrême hétérogénéité de présentation de cette maladie. La délétion du gène HNFI β n'a été retrouvée chez aucun des deux parents du patient, démontrant l'apparition d'une néomutation chez ce dernier, situation fréquemment observée dans cette maladie (30 à 50% des cas).

Le patient atteint le stade d'insuffisance rénale terminale à l'âge de 30 ans et bénéficie d'une transplantation rénale pré-emptive (sans passer par la dialyse) par rein de donneur vivant (sa mère). La fonction du greffon rénal est excellente à deux ans de la transplantation. Il garde un diabète, actuellement bien équilibré sous insuline.

LA PHYSIOPATHOLOGIE DU GÈNE HNFI β

HNFI β est un gène du développement, codant pour un facteur de transcription, appelé TCF2 (*Transcription Factor 2*). Un facteur de transcription est une protéine qui régule la transcription de l'ADN (acide désoxyribonucléique) en ARN (acide ribonucléique) : elle est donc capable d'augmenter ou de diminuer l'expression d'un ou de plusieurs gènes.

HNFI β est exprimé principalement dans les reins, le pancréas, le foie et l'appareil génital. La souris totalement invalidée pour le gène HNFI β meurt in utero avant l'organogenèse rénale ou pancréatique. L'inactivation rénale spécifique de HNFI β aboutit à une maladie rénale kystique causée par des défauts de transcription de nombreux gènes impliqués dans la cystogenèse (1,2).

La mutation ou la délétion hétérozygote de HNFI β chez l'homme est responsable d'une maladie à transmission autosomique dominante, comportant des manifestations rénales et extra-rénales.

LA NÉPHROPATHIE DUE À HNFI β

La néphropathie due à HNFI β se présente typiquement par une hypodysplasie rénale, souvent kystique,

détectable à la naissance ou durant l'enfance. On peut aussi suspecter cette maladie en période anténatale, devant des reins hyperéchogènes à l'échographie. Chez l'adulte, le mode de présentation est très variable et peu spécifique : kystes, dilatation des cavités pyélocalicielles, lithiases, ou encore agénésie unilatérale (Fig. 1). Cette dysplasie peut conduire, comme dans le cas présenté, à une insuffisance rénale chronique lentement progressive, sans protéinurie ni hypertension artérielle. Une hyperuricémie, une hypokaliémie et une hypomagnésémie peuvent être observées (3). La survenue de cancers rénaux chromophobes a été exceptionnellement décrite (4).

LES MANIFESTATIONS EXTRA-RÉNALES DUES À HNF1 β

1. Anomalies pancréatiques

Un diabète se rencontre dans 50% des cas (3). Il s'agit d'un diabète de type 2, qui peut s'installer de manière bruyante par une acidocétose diabétique, comme chez notre patient, ou être découvert fortuitement par un test biologique de routine. Le diabète ne peut apparaître qu'après la transplantation rénale, révélé par la prise de corticostéroïdes et de tacrolimus.

Une insuffisance exocrine peut également être observée. Une atrophie pancréatique est retrouvée à l'imagerie dans un tiers des cas (3) (Fig.1).

2. Anomalies hépatiques

Une atteinte hépatique infraclinique est décelée chez 40% des patients (3) : élévation des transami-

nases ou des enzymes de cholestase jusqu'à 10 fois la valeur normale, sans ictère ni insuffisance hépatocellulaire. L'imagerie hépatique et la biopsie hépatique sont normales (4) (Fig. 1).

3. Anomalies génitales

Chez les femmes (jusqu'à 50%) (3), on peut trouver un utérus bicorne, un utérus rudimentaire, un ovaire unique ou absent, une atrophie vaginale. Chez l'homme, les anomalies génitales sont plus rares : absence de canal déférent, kystes des canaux déférents.

4. Retard mental

Un retard mental léger à modéré est retrouvé dans 10% des cas. Des cas d'épilepsie et d'autisme ont été rapportés (3).

5. Autre

La macrocéphalie et la dysmorphie faciale présentées par notre patient ont été décrites chez d'autres patients porteurs d'une délétion de HNF1 β (5).

LES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DE HNF1 β

Le taux de néomutation est de 50%, ce qui veut dire que chez un patient sur deux, on ne trouve aucun commémoratif familial de la maladie chez ses ancêtres. Une délétion de tout le gène, comme chez notre patient, est décelée dans environ 50% des cas, tandis qu'une mutation ponctuelle est détectée chez les autres 50%. Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype et on observe une grande variabilité du phénotype dans une même famille (4). La mala-

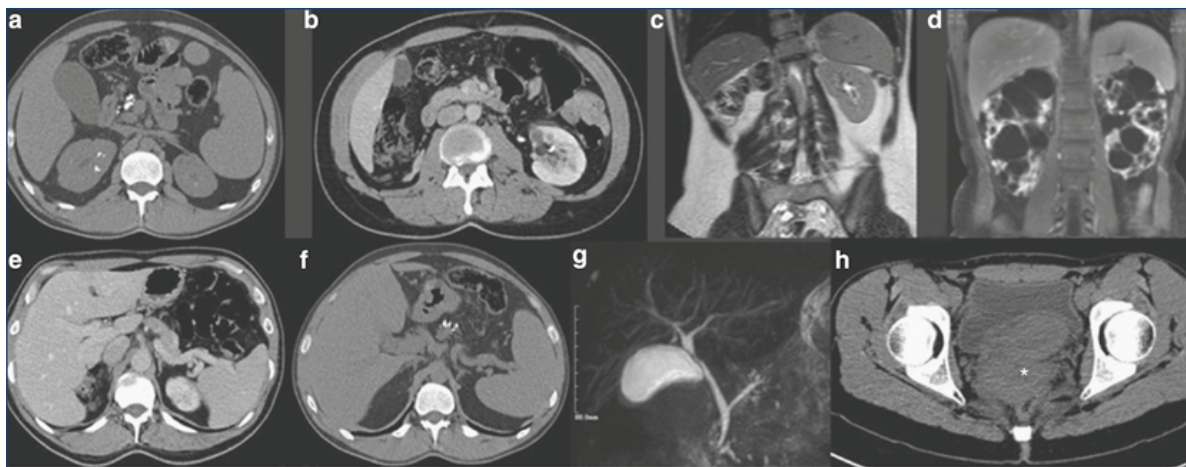


Figure 1 ► Anomalies pouvant être observées à l'imagerie abdominale chez des patients atteints de maladie à HNF1 β . (a,b) CT scan abdominal : reins de petite taille avec néphrolithiases; rein gauche unique avec quelques kystes corticaux. (c,d) IRM abdominale: rein gauche unique sans kyste; reins multikystiques mimant une polykystose rénale autosomique dominante. (e,f) CT scan abdominal : hypoplasie de la queue du pancréas; calcifications de la tête du pancréas. (g) IRM abdominale : arbre biliaire normal. (h) CT scan pelvien : utérus cloisonné. (Modifié d'après Faguer, *Kidney Int* 2011)

die reste encore méconnue et sous-diagnostiquée. HNF1 β est d'ores et déjà devenue la deuxième cause la plus fréquente de néphropathie héréditaire autosomique dominante, après la polykystose rénale.

QUEL TABLEAU CLINIQUE DOIT FAIRE ÉVOQUER CE DIAGNOSTIC ?

- Des kystes rénaux avec des reins de taille normale ou diminuée ou
- Une malformation des voies urinaires ou
- Une insuffisance rénale chronique lentement progressive non glomérulaire ou
- Une néphrite interstitielle chronique avec hypokaliémie/hypomagnésémie/hyperuricémie ou
- Une néphropathie familiale à transmission autosomique dominante

Associé(e) à

- Un diabète (MODY) ou
- Une atrophie pancréatique ou
- Une altération des enzymes hépatiques ou
- Une malformation de l'appareil génital ou
- Un retard mental

QUELLE EST LA DÉMARCHÉ À SUIVRE ?

- Rechercher les atteintes infracliniques afin d'établir le spectre complet des manifestations : glycémie, tests hépatiques, imageries rénale, pancréatique, génitale, cérébrale
- Dresser un arbre généalogique à la recherche d'autres sujets atteints, même de façon très légère (extrême variabilité phénotypique intrafamiliale)
- Adresser un prélèvement sanguin à un centre de Génétique agréé afin d'extraire l'ADN et de rechercher une mutation ou une délétion de HNF1 β (analyse prenant 3 à 6 mois)
- Proposer ensuite le dépistage des apparentés à risque.

TRAITEMENT

Le traitement des manifestations rénales et extra-rénales dues à HNF1 β est purement symptomatique.

Le sujet présentant une néphropathie due à HNF1 β doit être suivi en consultation de Néphrologie. Les facteurs de progression de l'insuffisance rénale chronique doivent être maîtrisés (protéinurie, hypertension artérielle, tabac, surcharge pondérale). Lorsque le stade d'insuffisance rénale terminale est atteint, un

traitement de suppléance rénale est proposé : dialyse et/ou transplantation rénale.

Le diabète est traité comme tout diabète de type 2.

DÉPISTAGE FAMILIAL ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

La découverte d'une maladie due à HNF1 β chez un enfant doit toujours faire rechercher la maladie chez ses parents, même s'ils sont asymptomatiques.

Le conseil génétique des parents atteints ou ayant déjà un enfant atteint, désirant avoir un nouvel enfant, reste délicat, en raison de la grande variabilité et de l'imprévisibilité du phénotype. Les parents doivent être informés du mode de transmission et des connaissances médicales actuelles sur la maladie. Une interruption de grossesse n'est pas systématiquement proposée lors de la découverte anténatale d'une néphropathie due à HNF1 β (4).

QUE RETENIR POUR LE GÉNÉRALISTE ?

1. La maladie due à HNF1 β est plus fréquente qu'on ne le pense, et peut être découverte par le médecin généraliste, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. On doit y penser devant tout patient associant des kystes rénaux et un diabète. Mais bien d'autres manifestations doivent aussi faire évoquer cette maladie : malformation des voies urinaires, lithiase rénale, insuffisance rénale chronique, cytolyse hépatique, trouble de fertilité, retard mental, dysmorphie faciale... L'interrogatoire familial est capital.
2. En cas de suspicion de la maladie, un avis spécialisé en Endocrinologie ou en Néphrologie, en milieu universitaire, permettra d'étayer le diagnostic clinico-génétique.
3. La confirmation du diagnostic de maladie due à HNF1 β permet de prendre en charge de manière optimale les atteintes multiorganiques de la maladie, d'effectuer un dépistage familial et de proposer un conseil génétique approprié au patient et à sa famille.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

LA CLINIQUE DES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES DE L'UCL

La Clinique des Maladies Rénales Génétiques des Cliniques universitaires Saint-Luc accueille les patients chez lesquels une néphropathie génétique est connue ou suspectée. Les principales sont :

- polykystoses et néphronophthises ;
- syndrome d'Alport, syndromes néphrotiques héréditaires, syndrome hémolytique et urémique atypique ;
- cystinose, syndrome de Bartter et de Gitelman, diabète insipide, acidose tubulaire et autres tubulopathies ;
- maladie systémique héréditaire avec atteinte rénale : maladie de Fabry, sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de von Hippel-Lindau, etc. ;
- dysplasies rénales.

Les patients concernés et leur famille peuvent consulter, sur le même plateau, un des néphrologues adultes (Dr Thien Anh Ho, Pr Olivier Devuyst, Pr Yves Pirson), une néphropédiatre (Dr Nathalie Godefroid) et une généticienne (Pr Karin Dahan), experts de ces maladies.

Un rendez-vous peut être sollicité au secrétariat du service de Néphrologie (02/764 18 55 ; hotline du service 0474/77 15 41) ou en contactant, via le secrétariat, un des médecins responsables.

RÉFÉRENCES

1. Hiesberger T, Bai Y, Shao X, McNally BT, Sinclair AM, Tian X, *et al.* Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest* 2004; 113, 814-825.
2. Gresh L, Fischer E, Reimann A, Tanguy M, Garbay S, Shao X, *et al.* A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J* 2004; 23(7):1657-68.
3. 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; 80(7):768-76.
4. Chauveau D, Decramer S, Guignon V, Bandin F, Faguer S. *Le spectre des maladies par mutations de TCF2 : de la période anténatale à l'âge adulte.* Actualités néphrologiques Jean Hamburger 2007, pp. 113-128.
5. Moreno-De-Luca D, Mulle JG, Kaminsky EB, Sanders SJ, Myers SM, Adam MP, *et al.* Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2010; 87(5):618-30.

SUMMARY

Mutation of HNF1 β gene leads to a disease with highly variable presentations, ranging from the most typical, such as renal cysts and diabetes syndrome, to less specific and at times isolated manifestations, such as urinary tract malformation, genital abnormality, and mental retardation, while including as well asymptomatic observations like pancreatic atrophy, biological cholestasis, and hypomagnesemia. Genetic confirmation of the disease, along with its autosomal dominant transmission yet with a high rate of neomutations, provides the patient with the opportunity of appropriate management and genetic counselling.

KEY WORDS

HNF1 β , HNF1 β nephropathy, TCF2, renal cysts and diabetes, MODY 5

AFFILIATIONS

¹ Clinique des Maladies Rénales Génétiques, Service de Néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain

² Clinique des Maladies Rénales Génétiques, Service de Néphrologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain

³ Etudiant Master en Médecine, Université Catholique de Louvain

⁴ Clinique des Maladies Rénales Génétiques, Institut de Pathologie et de Génétique, Gosselies

Correspondance :
Dr Thien Anh Ho

Université Catholique de Louvain
Clinique des Maladies Rénales Génétiques
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles