Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · CONGÉNITAS Y HEREDITARIAS

ID NC-063

Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante

Nadia Ayasreh[1], Rosa Miquel Rodríguez[2], Ana Matamala[3], Elisabet Ars[4]

[1] Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau). Universitat Autònoma de Barcelona, REDinREN, Barcelona

[2] Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

[3] Departamento de enfermería, Fundació Puigvert, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, REDINREN, ISCIII, Barcelona, España

[4] Laboratorio de Biología Molecular, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, REDinREN, Barcelona

Actualizado el **8 de octubre de 2025**

Palabras clave: ADTKD, NTIAD, NTIC

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Nadia Ayasreh, Rosa Miquel Rodríguez, Ana Matamala, Elisabet Ars. Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2025 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefropatia-tubulointersticial-autosomica-dominante/

CONTENIDO

Introducción 2
Terminología 2
Características clínicas generales 3
Patrón histológico 4
Defectos genéticos y presentación clínica 5
- NTAD causada por variantes patogénicas en el gen UMOD 6
- NTAD causada por variantes patogenéticas en el gen MUC1 7
- NTAD causada por variante patogénica en el gen HNF1B 9
- NTAD causada por variantes patogénicas en el gen REN 9
- NTAD causada por variantes patogenéticas en el gen SEC61A1 9
- NTAD causada por variantes patogénicas en el gen DNAJB11 10
- NTAD asociada a cambios patogénicos en APO-4 10
- Otras 10

Criterios de sospecha diagnóstica 10
Recomendaciones de estudio genético 12
Recomendaciones de seguimiento y manejo 13
Conclusiones y conceptos clave 14
Referencias bibliográficas 14

Introducción

Con el término de nefropatías intersticiales se denominan aquellas enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio renal, aunque también se pueden encontrar dañados, en mayor o menor medida, todos los elementos integrantes del parénquima renal (glomérulos, túbulos y vasos). Dado que las células del túbulo renal suelen estar dañadas, algunos autores prefieren el término de nefropatías túbulointersticiales (NTI) [1]. El daño túbulointersticial está claramente relacionado con la progresión de la enfermedad renal [2].

Dentro de las NTI, se conocen formas familiares con un perfil clínico muy heterogéneo, incluso dentro de la misma familia [3]. Dado que en varias familias se constataba la presencia de quistes corticomedulares, y se diferenciaban claramente por la edad de comienzo, se acuñó el concepto de «Complejo Nefronoptisis-Enfermedad Quística Medular» [4] [5]. Nefronoptisis define las formas infantiles con herencia autosómica recesiva, y los genes inicialmente descritos fueron NPHP1 (proteína Nefroquistina) y INVS (proteína Inversina) [6] [7], habiéndose descrito actualmente hasta 19 genes causantes de distintas formas de nefronoptisis [7]. El término Enfermedad Quística Medular se aplicó a las formas adultas con herencia autosómica dominante, y el primer gen identificado fue el UMOD (proteína Uromodulina) [8] [9].

El mayor conocimiento de los genes implicados, y la presencia muy inconstante de quistes, ha determinado la evolución de estos conceptos. Se espera que con ello, vayamos delimitando mejor el perfil clínico de esta entidad, de presentación anodina y de evolución variable [10].

Terminología

El término Nefropatía Tubulointersticial Autosómica Dominante (NTAD) ha sido establecido por las guías KDIGO utilizando la sigla en inglés ADTKD [12]. Previamente a este consenso, la nomenclatura era muy variada con las confusiones clínicas que ello implica [10] [11] **(Tabla 1).**

Tabla 1. Unificación de la terminología

Gen causante	Nueva terminología	Terminología antigua
UMOD	ADTKD-*UMOD* (inglés) NTAD-*UMOD* (español)	UKD (Uromodulin Kidney Disease) UAKD (Uromodulin-Associated Kidney Disease) (28) (50) FJHN (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy) (24) MCKD2 (Medullar Cystic Kidney Disease type 2) (8)
MUC1	ADTKD-*MUC1* (inglés) NTAD- *MUC1* (español)	MKD (Mucin-1 Kidney Disease) MCKD1 (Medullar Cystic Kidney Disease type 1) (13)
REN	ADTKD-*REN* (inglés) NTAD- *REN* (español)	FJHN2 (Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy type 2) (20)
HNF1B	ADTKD-*HNF1B* (inglés) NTAD- *HNF1B* (español)	MODY5 (Maturity-Onset Diabetes mellitus of the Young type 5) RCAD (Renal Cysts and Diabetes Syndrome)

Abreviaturas: ADTKD, Autosomal DominantTubulointerstitial Kidney Disease; NTAD, NefropatíaTtúbulointersticial Autosómica Dominante

El grupo de trabajo de las Guías KDIGO, decidieron unificar terminologías y características clínicas de estas enfermedades renales raras hereditarias [12], que tienen en común la fibrosis túbulointersticial y la progresión lenta a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) [1] [13]. Las ventajas de la nueva terminología son:

• Refleja que se trata de enfermedades de origen genético con un patrón de herencia autosómico dominante. Esto conlleva la separación del resto de nefropatías tubulointersticiales crónicas de carácter adquirido, así como el grupo de las nefronoptisis (patrón de herencia autosómico recesivo).

• Resume las características clínicas de la patología causada por mutaciones en 4 genes diferentes.

• Permite la sospecha clínica en ausencia o antes de objetivar lesiones histológicas o genéticas.

• Permite diferenciarlas de otras enfermedades autosómicas dominantes de origen tubular (como es la poliquistosis renal autosómica dominante o la acidosis tubular distal).

• Evita terminologías previas que podrían causar confusión, sobre todo las que incluyen los términos “enfermedades quísticas o quistes medulares”.

• Es una terminología simple y fácil.

Las NTIAD son una de las tres causas más frecuentes de nefropatías monogénicas (junto con PQRAD y Alport). Se estima que globalmente las NTIAD suponen alrededor del 5% [14] [15]. Sin embargo, la prevalencia global de ésta, aún es difícil de determinar por la limitación en los estudios genéticos (y concretamente la MUC-1) [16].

Características clínicas generales

La penetrancia es muy alta, cercana al 100% en los pacientes longevos, sin embargo, la severidad y la edad de aparición varía mucho tanto a nivel interfamiliar como intrafamiliar, y dependiendo del gen mutado [12] [17] [18].

La enfermedad renal es de lenta evolución y la edad de llegada a ERCT es muy variable, pudiendo oscilar entre los 25 y 70 años en pacientes con mutación en el gen UMOD [3] [19] [20]. En la cohorte española de NTAD se objetivó una edad media de ERCT de 51 años en los pacientes con NTAD causada por mutaciones en el gen MUC1 y de 56 años en los pacientes con NTAD causada por mutaciones en el gen UMOD (P=0.1), así mismo, los pacientes con mutación en el gen MUC1 presentaban mayor riesgo de desarrollar ERCT (HR, 2.24; P = 0.03) [18]. La tasa de declive del filtrado glomerular es muy variable también en función del gen mutado pero suele tratarse de una insuficiencia renal de lenta evolución [3] [17] [18] [21].

Recientemente se han publicado los resultados de la cohorte japonesa de NTIAD con datos similares a la publicada por el grupo español. Concretamente, la edad de ERCT fue menor en pacientes con NTIAD por MUC-1 que por UMOD [22].

Los signos y síntomas acompañantes son muy inespecíficos.

• La proteinuria es negativa o es de poca cuantía (<1g/día) [3] [17] [18] [21].

• El sedimento urinario suele ser normal o excepcionalmente con microhematuria [3] [17] [21].

• El tamaño renal es normal y se reduce a medida que progresa la enfermedad. Los quistes renales preferentemente corticomedulares, son relativamentes frecuentes pero inconstantes y suelen encontrarse en fases avanzadas de la enfermedad [3] [17] [18] [21].

• En los pacientes con mutación en el gen UMOD se han reportado edades de aparición de la hiperuricemia muy variables, desde los 3 hasta los 51 años [3] [19] pero tienen una prevalencia mucho mayor de hiperuricemia que el resto de NTAD causada por otros genes [18].

• La hipertensión es un hallazgo habitual pero no aparece precozmente ni suele ser grave [12].

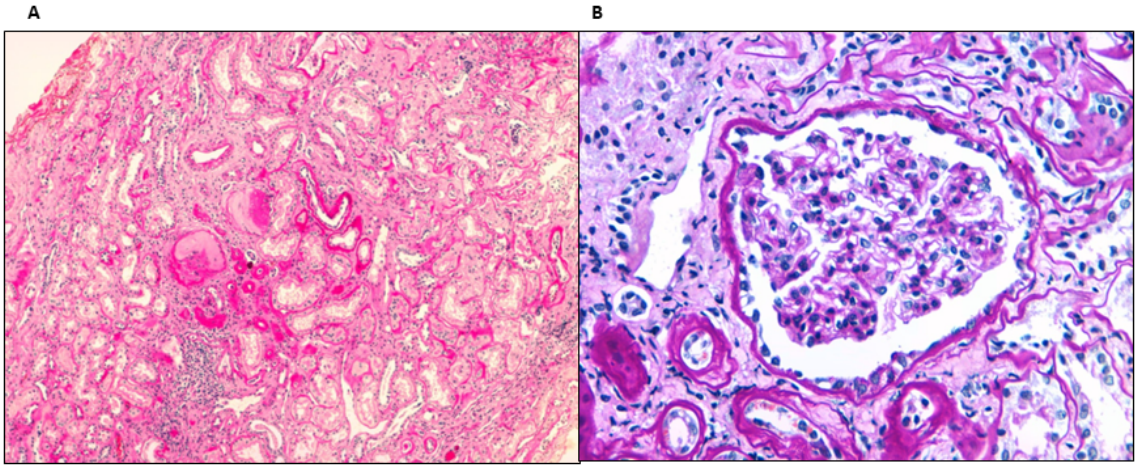
• La anemia suele ser precoz y desproporcionada al grado de insuficiencia renal, siendo más grave cuando la enfermedad está causada por mutación en el gen REN [23].

A pesar de tratarse de una afectación tubulointersticial, las anomalías funcionales tubulares no son características, sólo se han descrito defectos en la concentración de la orina o defectos en la reabsorción de ácido úrico a nivel del túbulo proximal, en relación a las variantes patogénicas de UMOD fundamentalmente En estudios experimentales se han objetivado otros transportadores catiónicos dañados, pero no hay evidencias claras en la repercusión clínica de los pacientes [24] [25] [26].

Patrón histológico

Debido a su poca expresividad clínica y lenta evolución, el diagnóstico por biopsia renal es infrecuente. Tienen en común fibrosis intersticial con atrofia tubular y glomérulos normales **(Figura 1)**. Es frecuente la pérdida progresiva de la membrana basal glomerular y puede observarse dilatación tubular y microquistes tubulares [27] [28] [21] [17] [3]. La inmunofluorescencia (IF) es negativa. La microscopía electrónica no suele aportar mucho al diagnóstico diferencial aunque puede observarse acumulación de la uromodulina mutante en el retículo endoplásmico de las células de la rama ascendente gruesa del asa de Henle [29].

Figura 1: Biopsia renal de un paciente con mutación en el gen *UMOD*. **A:** Fibrosis intersticial, atrofia tubular focal esclerosis glomerular y leve infiltrado inflamatorio crónico (tinción H&E). **B:** Glomérulo sin alteraciones morfológicas ópticas (tinción PAS).



Defectos genéticos y presentación clínica

Hasta la fecha se han descrito 6 genes causantes **(Tabla 2)**. Aunque el porcentaje de NTAD causada por variantes patogénicas en cada uno de estos genes no está claramente definida, las variantes patogénicas en UMOD y en MUC-1 darían lugar a un mayor porcentaje de casos de NTAD que los causados por variantes patogénicas en los genes REN o HNF1b [12]. En la cohorte española la principal causa de NTAD fue la variante patogénica de MUC1 c.(428)dupC seguida de las variantes patogénicas del gen UMOD [18].

Tabla 2. Características de las diferentes NTAD

Nombre	Proteína	Características
NTAD-*UMOD*	Codifica la proteína uromodulina o Tamm-Horsfall19,44.	Disminución inapropiada de la fracción de excreción del ácido úrico (< 5%) Hiperuricemia precoz con o sin episodios de gota desde la juventud y antes de que aparezca ERC (**NO PATOGNOMÓNICO**) (3). Defectos en la capacidad de concentración de la orina (27). Disminución de la excreción urinaria de uromodulina (27). Ocasionalmente pueden detectarse múltiples quistes córtico-medulares (3).
NTAD-*MUC1*	Codifica la proteína mucina-130	No hay características identificativas aparte de la fibrosis tubulointersticial (13) (16) Puede haber quistes renales (13) (16)
NTAD-*HNF1B*	Codifica el Factor Nuclear Hepático 1 beta16	· Renal: quistes renales corticales y bilaterales, hipoplasia renal, enfermedad glomeruloquística, agenesia renal, hiperecogenicidad renal en periodo fetal y neonatal etc · Hipomagnesemia, hiperuricemia , alteración pruebas de función hepática (17) · **Extrarenal**: diabetes tipo MODY 5, malformaciones genitales, atrofia pancreática (17)
NTAD-REN	Codifica la proteína renina17	Anemia desproporcionada para el grado de ERC, aparición precoz, en la infancia/adolescencia (20) (49) Tendencia a la hiperpotasemia e hiperuricemia (20) (49) Tensión arterial baja o normal (49)
NTAD-SEC61A1	Codifica la subunidad α1 de SEC61	Retraso en el crecimiento intrauterino y post natal Úvula bífida, labio leporino, formación de abcesos Anemia congénita, leucopenia y neutropenia
NTAD-DNAJB11	Codifica al cofactores de GRP78/B	Múltiples pequeños quistes, ligero aumento del tamaño renal. Lenta evolución a ERCT.

ERC, Enfermedad Renal Crónica; MODY 5, Maturity Onset Diabetes of the Young; NTAD, Nefropatía Túbulointersticial Autosómica Dominante

Otra cohorte irlandesa publicada ren 2019 que estudió a 16 familias mostró resultados similares, la variante patogénica en MUC1 fue la más frecuente seguida de cerca por la variante patogénica en UMOD. En algunos individuos el diagnóstico se realizó por detección de proteína anómala (MUC1fs) en orina [30].

NTAD causada por variantes patogénicas en el gen UMOD

El **gen UMOD** (región cromosómica 16p2) codifica para la proteína uromodulina o de Tamm-Horsfall, la proteína más abundante de la orina, cuya función no ha sido totalmente aclarada (se ha relacionado con la impermeabilización del túbulo distal y con una actividad proinflamatoria) que se produce en las células epiteliales de la porción ascendente del asa de Henle [25] [31] [32]. La uromodulina mutante se acumula en el retículo endoplásmico de las células y disminuye su liberación y excreción urinaria [32]. Así mismo, se inhibe el tráfico intracelular del cotransportador de Naþ-Kþ-2Cl_ NKCC2 a la superficie apical de la rama ascendente gruesa de Henle, disminuyendo la reabsorción de Na y como consecuencia se produce una depleción de volumen que favorece la reabsorción proximal de ácido úrico [33].

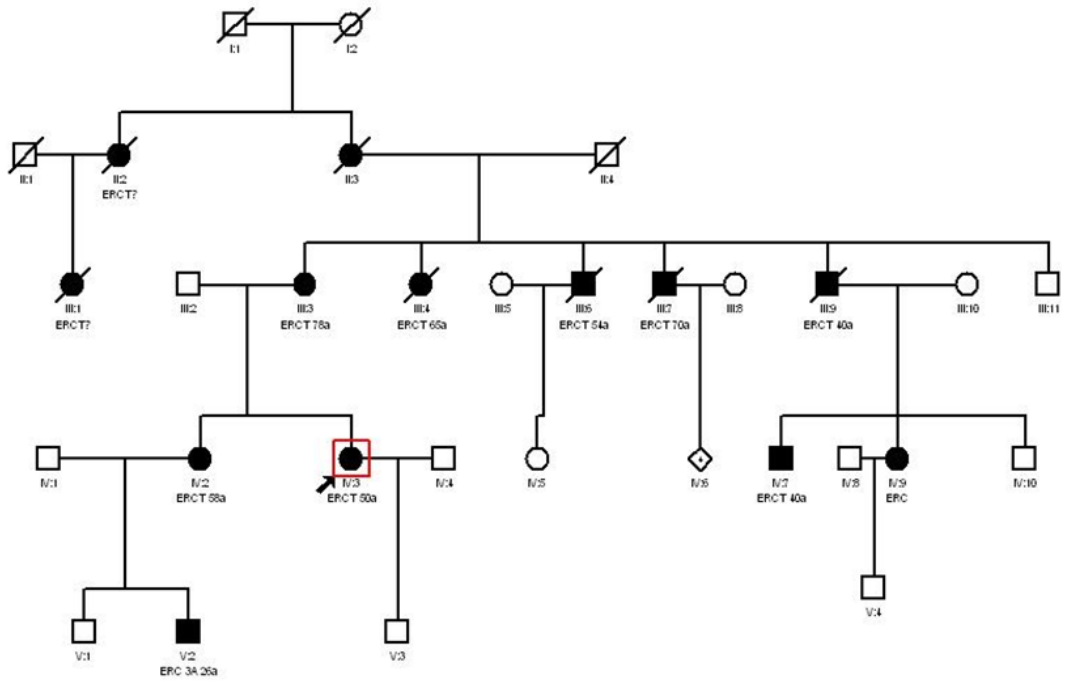
Se han descrito más de 130 variantes patogénicas en el gen UMOD, la gran mayoría missense, en los exones 3 y 4 [15] [34].

Clínica: cursa frecuentemente con hiperuricemia y a veces con crisis gotosas, debido al descenso de la excreción fraccional de ácido úrico [35]. La hiperuricemia es desproporcionada para el grado de insuficiencia renal, puede precederla y aparecer en la infancia y adolescencia [3]. La enfermedad renal terminal suele ocurrir entre los 25 y 70 años y más precozmente en los que padecen gota [27]. Estos datos se confirman en una cohorte internacional reciente de 722 pacientes donde se describió mayor riesgo de progresión hacia ERCT en hombres y también se asoció con la llegada precoz a ERCT la aparición temprana de gota [36]**.** Algunos estudios han demostrado enlentecimiento en la progresión de la enfermedad renal (estadio 3-4) en pacientes con hiperuricemia tratados con febuxostat frente a placebo [37]. No está claro si el alopurinol enlentece la progresión de la insuficiencia renal [1] [38].

Se han descrito casos, en fases avanzadas de la enfermedad, con proteinuria subnefrótica que pueden ser erróneamente diagnosticados de HFS secundaria [39].

En la **(Figura 2)** se muestra un ejemplo de familia con NTAD por mutación en el gen UMOD, donde se observa la gran variabilidad intrafamiliar.

Figura 2: Familia con NTIAD por mutación en el gen UMOD



NTAD causada por variantes patogenéticas en el gen MUC1

El gen MUC1 (región cromosómica 1q22) fue identificado como causante de NTAD en 2013 [40] aunque estudios de ligamiento habían identificado el locus candidato en el cromosoma 1q21 en 1998 [41]. En 2002 se describió la primera familia afecta en Chipre [28]. Este gen, de 7 exones, codifica para la mucina-1, una proteína transmembrana altamente glicosilada con gran expresión en la nefrona distal. Las mucinas tienen una función protectora de la barrera epitelial luminal. La variante patogenética mayoritaria consiste en la duplicación de una citosina de una cadena de 7 citosinas que se encuentran en número variable (20-125) de 60 pares de bases repetidos en tandem (VNTR) de unidades del gen. Otros cambios patogénicos incluyen la adición de un residuo de guanosina o la pérdida de 2 residuos de citosina. Se produce en todos los casos una mutación de cambio de pauta de lectura (frameshift) resultando una proteína alterada (MUC1-fs). Esta se acumula favoreciendo la apoptosis de las células tubulares epiteliales. Se desconoce el mecanismo por el que este producto del gen causa fibrosis tubulointersticial y por qué no se afectan otros tejidos donde la mucina-1 se expresa (mama, pulmón, glándulas sebáceas y salivares) [42].

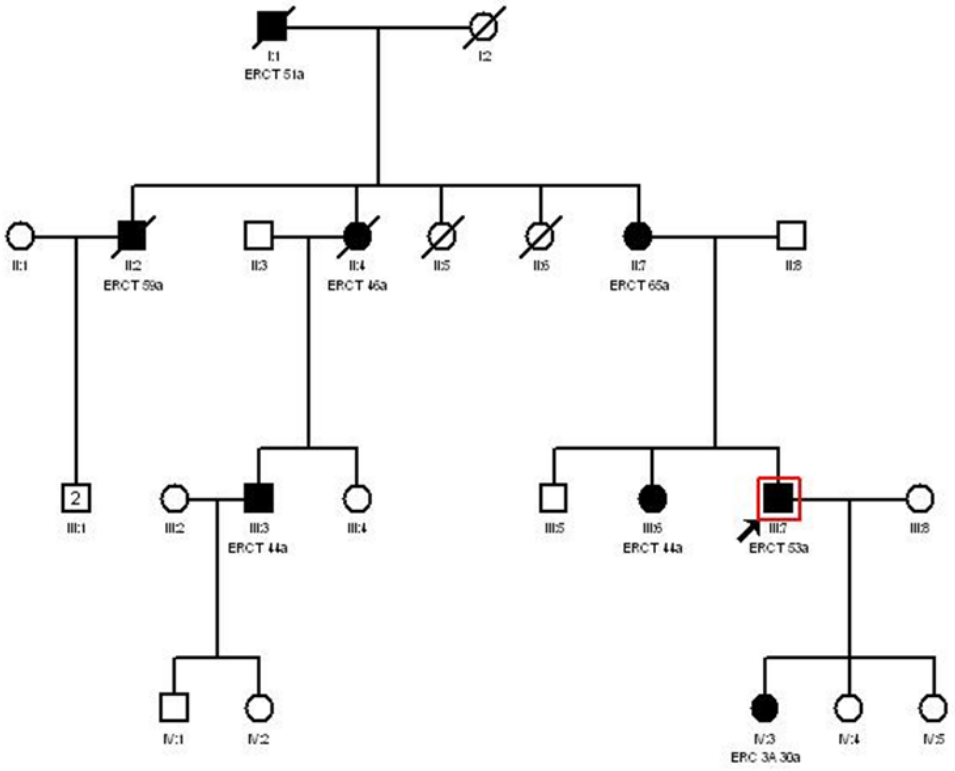
Sin embargo, se están produciendo avances importantes. En este sentido, hay varios trastornos genéticos incluida la NTIC-MUC1 que parecen tener en común la acumulación de proteínas que se produce por alteración en el plegamiento causando un "atasco" molecular. Recientemente se ha identificado una molécula, la BRD4780 que aclararía la MUC1-fs (acumuladas en vesículas, unidas a receptores TMED9) y podría ser un punto de partida para el desarrollo de fármacos [43], no sólo en esta nefropatía sino en otras proteinopatías tóxicas, enfermedades heterogéneas que comparten mecanismos similares [44].

Se ha identificado a la mucina-1 como factor protector del COVID-19. En alguna serie se ha descrito que los pacientes con NTIAD-MUC1 tienen más del doble de riesgo de padecer Covid y una peor evolución comparados con NTIAD-UMOD [45]; la indicación de vacunación en estos pacientes está, si cabe, más recomendada y especialmente en aquellos pacientes con trasplante renal.

Un estudio observacional reciente revela un riesgo de mortalidad ocho veces mayor en pacientes con COVID-19 y NTAD-MUC1 respecto a las portadoras de NTAD-UMOD, probablemente por producción haploinsuficiente de mucina-1 [46].

Clínica: Los casos descritos de pacientes con variante patogénica en el gen MUC1 no muestran ninguna manifestación extrarrenal o anomalía clínica característica salvo la fibrosis tubulointersticial [17] [18]. En la **(Figura 3)** se muestra el ejemplo de otra familia con NTAD por mutación en el gen MUC1.

Figura 3: Familia con NTIAD por mutación en el gen MUC1



NTAD causada por variante patogénica en el gen HNF1B

El gen HNF1B (OMIM 17q12 and 189907) codifica para el factor nuclear hepático 1b (HNF1b), un factor de transcripción que regula múltiples genes expresados durante la embriogénesis de diferentes tejidos (renal, hepático, pancreático o genital) [47] [48]. El gen HNF1B regula a su vez el gen UMOD y varios genes implicados en la poliquistosis renal autosómica dominante [49].

Clínica:

Las variantes patogénicas del gen HNF1B pueden causar múltiples alteraciones extrarrenales y sólo una minoría dan lugar a nefropatía tubulointersticial [50] [51]. Sólo se incluyen como NTAD aquellas formas clínicas en las que la fibrosis tubulointersticial es la principal manifestación [12] [21] [47]. Los primeros síntomas pueden presentarse en la infancia e incluso en el periodo prenatal.

NTAD causada por variantes patogénicas en el gen REN

El gen REN (OMIM 1q32.1 and 179820) codifica la proteína renina. El precursor, preprorrenina, se deposita en las células del túbulo renal y se produce apoptosis celular y también acumulación intracelular de la renina anómala [23]. La renina además se expresa en las células tubulares de la nefrona distal solapándose con los patrones de expresión tubular de otros genes de NTAD [52].

Clínica:

Las características clínicas de la enfermedad pueden atribuirse a la hipoactivación del sistema renina angiotensina aldosterona. Se manifiesta con renina y aldosterona baja, tendencia a hiperpotasemia y cierto grado de hipotensión. Como consecuencia, tienen mayor riesgo de IR en situaciones de depleción volumétrica o uso de AINES [53] [54]. La anemia precoz, desproporcionada al grado de insuficiencia renal, puede incluso aparecer en la infancia, desaparecer en la adolescencia, y reaparecer en fases más avanzadas de la enfermedad renal [23].

Recientemente se ha publicado una cohorte de 111 individuos de 30 familias con variantes heterocigóticas en gen REN.

En función de la región afecta de renina (región péptido señal, prosegmento o péptido maduro), las manifestaciones variaban de mayor gravedad y presentación precoz en la infancia (las más frecuentes) a fenotipo de afectación más tardía, con gota frecuente y sin anemia (similar a la clínica de NTAD-UMOD) [55].

NTAD causada por variantes patogenéticas en el gen SEC61A1

El gen SEC61A1 (OMIM 3q21.3 and 609213) codifica para la subunidad α1 de la proteína transportadora SEC61, un canal translocador del retículo endoplasmático. Las mutaciones en este gen producirían una proteína anómala que desestabilizaría el poro, afectando a proteínas transmembrana y secretoras, entre ellas la uromodulina, la mucina 1 y la renina. La mutación de SEC61A1 también causaría problemas en la homeostasis del calcio y en el metabolismo energético de la célula [56] [57].

Clínica:

Se han descrito 2 familias con mutación en este gen. Algunos de los miembros presentaban anemia congénita, y retraso en el crecimiento intrauterino y postnatal, y también hay descritos algunos miembros con úvula bífida, labio leporino o presencia de abcesos cutáneos [56] [57].

NTAD causada por variantes patogénicas en el gen DNAJB11

El gen DNAJB11 (OMIM 3q27.3 618061) es un cofactor de una chaperona en el RE (retículo endoplasmático) que controla el plegamiento, el tráfico y la degradación de proteínas. Se han descrito cambios patogénicos, la mayoría truncantes, que dan un fenotipo híbrido entre PQRAD y NTIAD.

Clínica:

Se suele manifestar como pequeños quistes múltiples con ligero aumento del tamaño renal y en la mitad de casos con quistes hepáticos. Presenta evolución lenta hacia ERCT entre la 6ª-7ª década de la vida [14] [15].

NTAD asociada a cambios patogénicos en APO-4

En 2024 se describió en 5 familias la NTIAD asociada a cambios patogénicos en APO-4, apolipoproteína transportadora de lípidos que se filtra y se reabsorbe en el riñón. Causa únicamente afectación renal a edad variable.

Aunque el diagnóstico definitivo se obtiene mediante el estudio genético, si se una realiza biopsia renal con tejido medular se puede observar amiloide (y con tinción para ApoA4) [58].

Otras

Existe otras patología de enfermedades hereditarias autosómica dominantes que se asocian a NTAD, como son: Síndrome de Alagille, síndrome de Townes-Brocks síndrome, Síndrome HDR, Amiloidosis APOA-I [16].

Criterios de sospecha diagnóstica

Los criterios de sospecha, establecidos por las guías KDIGO de NTAD [12] se describen en la **(Tabla 3).**

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la NTAD

A. CRITERIOS DE SOSPECHA DIAGNÓSTICA
1. Historia familiar compatible con un patrón de herencia autosómico dominante y una enfermedad renal crónica con las características mencionadas anteriormente (ver Tabla 2)
2. En ausencia de una historia familiar que cumpla las características previamente indicadas, demostración histológica mediante biopsia renal o manifestaciones extrarenales compatibles con mutación en *HNF1b* o historia de hiperuricemia o gota precoz
B. CRITERIOS DE SOSPECHA DIAGNÓSTICA
1. Historia familiar compatible con un patrón de herencia autosómico dominante y una enfermedad renal crónica con las características mencionadas anteriormente (ver tabla 2) y demostración histológica compatible mediante biopsia renal en al menos un miembro familiar afecto (no es posible el diagnóstico definitivo sólo mediante biopsia renal)
ó
2. Demostración de una mutación en uno de los genes descritos en el paciente o al menos, en un miembro de la familia.

La NTAD también debería ser considerada en pacientes aislados, sin antecedentes familiares conocidos, pero que presenten las características previamente mencionadas. Podrían tratarse de casos de novo o de diagnósticos no realizados o erróneos en otros familiares. Estos casos deberían considerarse como "sospechosos de NTAD" si no hay una histología compatible en la biopsia renal [12].

El análisis genético es el único método para confirmar definitivamente el diagnóstico y poder clasificar el tipo de NTAD, así como de excluir la enfermedad en aquellos miembros de la familia que no tengan mutación en el gen causante. Sin embargo, es importante reseñar que un resultado genético negativo en una familia, no excluye totalmente el diagnóstico, ya que no todos los genes causantes de NTAD han sido identificados y, además, las técnicas de diagnóstico genético no tienen una sensibilidad del 100%. Hoy en día las técnicas de secuenciación masiva de genes resultan de gran ayuda ya que permiten, ante la sospecha de una NTAD, analizar la mayoría de los genes descritos, exceptuando la mutación patogénica de MUC1 El análisis de este gen es mucho más complejo y se realiza sólo en algunos centros especializados [40].

Dicho estudio no puede ser realizado simplemente por secuenciación de Sanger o masiva, ya que la única mutación MUC1 conocida hasta el momento se localiza en una región de repetición en tándem rica en guaninas-citosinas (GC-rich 60-base VNTR). Otros cambios patogénicos incluyen la adición de un residuo de guanosina o la pérdida de 2 residuos de citosina. Todas las variantes patogénicas resultan en la síntesis de una proteína anómala (fs) que termina prematuramente [14]. A pesar de los pocos casos descritos con mutación MUC1, se ha observado algún individuo de edad avanzada con esta mutación MUC1 que no presenta síntomas, por lo que podría presentar penetrancia incompleta (portadores de la mutación asintomáticos).

Además del perfeccionamiento de los análisis mutacionales para identificar la mutación MUC1, están emergiendo estrategias diagnósticas alternativas como la medición de niveles de uromodulina o detección por inmunohistoquimia de MUC1fs en orina [59].

También se han explorado otros métodos diagnósticos como la espectrometría de masas y están en desarrollo otros alternativos como el VNtyper (búsqueda de variantes patogénicas en la región VNTR con datos de secuenciación de lectura corta), aún no disponibles [60]; y otros que tratan de simplificar la detección de MUC-1 [61].

Recomendaciones de estudio genético

A pesar de que actualmente no hay ningún tratamiento específico para la NTAD, el estudio genético se sigue recomendando para el diagnóstico definitivo de la NTAD y de la identificación de los subtipos, así como para confirmar/descartar la enfermedad en los familiares asintomáticos o con clínica dudosa. En la **(Tabla 4)** se describen las situaciones en que se recomienda realizar el estudio genético secundario.

Tabla 4. Recomendaciones del estudio genético

1. Confirmación diagnóstica en adultos con sospecha de NTAD
2. Potenciales donantes renales de familias afectas.
3. En casos de diagnóstico genético preimplantacional
4. Adultos en riesgo, pertenecientes a una familia con NTAD con mutación identificada
5. Pacientes pediátricos con sospecha de mutación del gen *REN*

Abreviatura: NTAD, Nefropatía Tubulointersticial Autosómica Dominante

En los casos en los que se identifica la mutación causal, los pacientes deben recibir consejo genético sobre el riesgo de transmisión y también se debe ofrecer la posibilidad del estudio genético a otros miembros de la familia. En general, no se recomienda realizar el estudio genético a menores de edad dada la ausencia de opciones terapéuticas específicas, salvo si hay sospecha de mutación en gen REN, dado que se podrían beneficiar de tratamiento con EPO más precozmente y/o fludrocortisona [54].

Con los rápidos avances en el campo de la genética, los métodos más apropiados para el diagnóstico de estas nefropatías evolucionan. Actualmente, en caso de alta sospecha clínica se puede ir directamente a la secuenciación de un gen concreto, por ejemplo UMOD, pero en general se recomienda solicitar un amplio panel de genes dado que en muchos casos los fenotipos son heterogéneos y se pueden clasificar en muchas categorías [62] [63] [64] [65].

Es importante resaltar que la NTAD, aunque infrecuente, probablemente está infradiagnosticada por su clínica inespecífica y poco expresiva; y concretamente, por la dificultad de diagnóstico de la NTIAD-MUC1, ya no se puede detectar por NGS y su análisis sólo se realiza en uno pocos centros a nivel mundial [14]. Hoy en día, hay genes no identificados que causan NTIAD y además no todos los genes se incluyen en los paneles multigenes.

Recomendaciones de seguimiento y manejo

– Se recomienda el estudio genético en pacientes con sospecha de NTAD

– Se recomienda estudio genético de los familiares en riesgo

– En casos individuales de clínica sugestiva de nefropatía intersticial crónica, sin antecedentes familiares, el rendimiento del estudio genético es muy bajo. Primero, se debería pensar en otras causas de enfermedad renal.

– Se recomienda controlar los factores de riesgos conocidos (HTA, DM, tabaco, obesidad...) que puedan influir en el daño renal y realizar análisis anual de la función renal.

– En los menores en riesgo de enfermedad por mutación en UMOD o MUC-1, las opciones de tratamiento son escasas. Los niños en riesgo de tener una mutación en HNF1B o REN deben remitirse al nefrólogo pediátrico. En estos casos se beneficiarían de un manejo más precoz.

– Los AINES deben evitarse en todos los pacientes con NTAD y especialmente en aquellos con mutaciones en el gen REN, pues son más susceptibles a que empeore su función renal.

– No se recomienda la restricción de sal en pacientes con defectos genéticos en UMOD y REN; puede agravar la hiperuricemia.

– Se desconoce si la dieta pobre en purinas es beneficiosa en pacientes con mutaciones en UMOD.

– En general, los diuréticos deben usarse con precaución ya que pueden agravar la hiperuricemia y la depleción de volumen.

– Los pacientes con enfermedad asociada a la UMOD que desarrollan gota pueden tener nuevos episodios. Estos pueden prevenirse con el alopurinol y, si este no se tolera, con febuxostat una vez resuelta la primera crisis.

– No hay consenso de los beneficios del bloqueo del eje renina-aldosterona en la progresión de la nefropatía. Si se utilizan, se recomienda tratar con losartan a los que tengan hiperuricemia por ser el único uricosúrico.

– El tratamiento con ISGLT2, como en otras nefropatías, podrían ser útiles para retrasar la progresión de la enfermedad renal [45] [66], aunque estudios recientes no lo han confirmado [67].

– En la NTAD por defecto del gen REN, los pacientes suelen requerir EPO más precozmente y fludrocortisona para tratar los síntomas de hipotensión pero no debe usarse en aquellos con deterioro del filtrado glomerular, HTA, hiperpotasemia o edemas.

– El trasplante renal es el tratamiento de elección en la ERCT causada por NTAD ya que la enfermedad no recurre en el injerto.

– En los pacientes con mutación en HNF1B y con diabetes puede considerarse el doble trasplante renopancreático.

Conclusiones y conceptos clave

Se describen en la **(Tabla 5)**

Tabla 5. Conceptos clave

1. El término NTAD ha sido recientemente establecido para agrupar estas enfermedades de herencia autosómica dominante. El concepto de EQM deja de ser aplicable .
2. Hasta el momento se han descrito cinco genes responsables de estas enfermedades: *UMOD* , *MUC1* , *HNF1B, REN y SEC61A1*. Quedan por identificar otros genes responsables, ya que aún hay un grupo muy importante de familias con NTAD sin mutación en los genes conocidos
3. Son una causa rara de enfermedad renal hereditaria, de presentación anodina y heterogénea, con una gran variabilidad clínica inter e intrafamiliar. Aunque la penetrancia es elevada, en algunos casos de lenta evolución, comorbilidades o fallecimientos precoces, el diagnóstico puede ser complejo. La afectación renal se caracteriza por fibrosis túbulointersticial y lenta progresión a enfermedad renal terminal
4. La presencia de quistes corticomedulares es inconstante. Ha dejado de ser un criterios diagnóstico tal como se consideraba previamente
5. Los casos aislados de nefropatía intersticial crónica, sin antecedentes familiares, son con muy poca probabilidad casos *de novo* , por lo que se recomendaría descartar otras causas de ERC antes de solicitar un estudio genético. Las mutaciones *de novo* son más frecuentes en el gen *HNF1b* .

Abreviaturas. NTAD, Nefropatía Túbulointersticial Autosómica Dominante; ERC, Enfermedad Renal Crónica; EQM, Enfermedad Quística Medular.

Referencias bibliográficas

1. Bleyer AJ, Kmoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: of names and genes. Kidney Int 2014;86(3):459–61

2. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2012;27(6):901–9.

3. Bollée G, Dahan K, Flamant M, Morinière V, Pawtowski A, et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(10):2429–38.

4. Bleyer AJ, Zivná M, Kmoch S. Uromodulin-associated kidney disease. Nephron Clin Pract 2011;118(1):c31–6.

5. Alvarez Martínez V, Coto E. Nephronophthisis and medullar cystic disease: genetic aspects. Nefrologia 2003;23 Suppl 1:46–51.

6. Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M. The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. Clin Investig 1992;70(9):802–8.

7. Wolf MTF. Nephronophthisis and related syndromes. Curr Opin Pediatr 2015;27(2):201–11

8. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. J Med Genet 2002;39(12):882–92.

9. Zaucke F, Boehnlein JM, Steffens S, Polishchuk RS, Rampoldi L, et al. Uromodulin is expressed in renal primary cilia and UMOD mutations result in decreased ciliary uromodulin expression. Hum Mol Genet 2010;19(10):1985–97.

10. Trachtman H. Variable presentations of rare genetic renal interstitial diseases. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(3):437–9.

11. KDIGO Conference Participants. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International (2022) 101, 1126–1141; https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.03.019

12. Eckardt K-U, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnosis, classification, and management – A KDIGO consensus report. Kidney Int 2015;88(4):676–83.

13. Ekici AB, Hackenbeck T, Morinière V, Pannes A, Buettner M, 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;86(3):589–99.

14. Econimo, L., Schaeffer, C. Zeni, L. Cortinovis, R. Alberici, F., Rampoldi, L., Scolari, F., Izzi,C. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease: An Emerging Cause of Genetic CKD. Review. Kidney Int Rep (2022); https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.08.012

15. Mabillard H, Sayer JA, Olinger E. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2021. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab268. Published online September 14.

16. Bleyer AJ, Kidd KO, 0ivná M, Kmoch S. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease: A Review. Am J Kidney Dis. 2025 Aug 18:S0272-6386(25)00975-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2025.05.015. Epub ahead of print. PMID: 40835155).

17. Bleyer AJ, Kmoch S, Antignac C, Robins V, Kidd K, et al. Variable clinical presentation of an MUC1 mutation causing medullary cystic kidney disease type 1. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(3):527–35.

18. Ayasreh N, Bullich G, Miquel R, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: clinical presentation of patients with ADTKD-UMOD and ADTKDMUC1. Am J Kidney Dis 2018;72 (3):411-418

19. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K, Kitzler TM, Tashman AP, et al. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(8):1349–57.

20. Ayasreh-Fierro N, Ars-Criach E, Lopes-Martín V, Arce-Terroba Y, Ruiz-del Prado P, et al. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene. Nefrologia 2013;33(4):587–92.

21. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. Kidney Int 2011;80(7):768-76.

22. Tanaka Y, Nagano C, Sakakibara N, Okada E, Aoyama S, Kimura Y, Inoki Y, Ichikawa Y, Ueda C, Kitakado H, Horinouchi T, Yamamura T, Ishimori S, Iijima K, Nozu K, Morisada N. Phenotype and genotype of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease in a Japanese cohort. Clin Exp Nephrol. 2025 Jun;29(6):788-796. doi: 10.1007/s10157-025-02629-4. Epub 2025 Feb 20. PMID: 39976632; PMCID: PMC12125067.

23. Zivná M, Hulková H, Matignon M, Hodanová K, Vylet'al P, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. Am J Hum Genet 2009;85(2):204–13

24. Kemter E, Krebs S, Wanke R. Alteration of ion transporters in cells of thick ascending limb in Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease-UMOD. Nephrol Dial Transplant 2016;31:86–89.

25. Bleyer AJ, Kmoch S. Tamm Horsfall Glycoprotein and Uromodulin: It Is All about the Tubules! Clin J Am Soc Nephrol 2016;11(1):6–8.

26. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri G M. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. Nephrol Dial Transplant 2015;30:1250–6.

27. Dahan K, Fuchshuber A, Adamis S, Smaers M, Kroiss S, 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;12(11):2348-57

28. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C, Psara E, Patsias C, et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. Kidney Int 2002;62(4):1385–94.

29. Nasr SH, Lucia JP, Galgano SJ, Markowitz GS DV. Uromodulin storage disease. Kidney Int 2008;73(8):971-6.

30. Cormican S, Connaughton D M, Kennedy C, Murray S. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) in Ireland. Renal failure 2019, Vol 41 Nº1 832–841

31. El-Achkar TM, Wu X-R. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector. Am J Kidney Dis 2012 Mar;59(3):452–61.

32. 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.

33. Bleyer AJ, Hart PS. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease, UMOD-Related (ADTKD-UMOD). GeneReviews(®). 1993

34. Devuyst, O., Olinger, E., Weber, S., Eckardt, K. U., Kmoch, S., Rampoldi, L., & Bleyer, A. J. (2019). Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Nature Reviews. Disease Primers, 5(1), 60. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0109-9

35. Dahan K, Devuyst O, Smaers M, Vertommen D, Loute G, 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;14(11):2883–93.

36. Kidd, K., Vylet'al, P., Schaeffer, C., Olinger, E., Zivna, M., Hodanova, K., ... Bleyer, A. J. (2020). Genetic and clinical predictors of age of ESKD in individuals with autosomal dominant Tubulointerstitial kidney disease due to UMOD mutations. Kidney Int Rep, 5(9), 1472–1485. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.029

37. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Kidney Dis 2015;66(6):945–50

38. 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.

39. Chun J, Wang M, Wilkins MS et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-uromodulin misclassified as focal segmental glomerulosclerosis or hereditary glomerular disease. Kidney Int Rep 2020; 5: 519–529

40. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Bare⇔ová V, Pochet N, et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. Nat Genet 2013;45(3):299–303

41. Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, et al. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. Hum Mol Genet 1998;7(5):905–11.

42. Bleyer AJ, Kmoch S. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease, MUC1-Related (ADTKD-MUC1). GeneReviews(®). 1993

43. Dvela-Levitt M, Kost-Alimova M, Emani M et al. Small Molecule Targets TMED9 and Promotes Lysosomal Degradation to Reverse Proteinopathy. Cell 2019; 178, 521–535.

44. Dvela-Levitt, M., Shaw, J.L., Greka, A. A Rare Kidney Disease To Cure Them All? Towards Mechanism-Based Therapies for Proteinopathies . Trends Mol Med. 2021 Apr;27(4):394-409. doi: 10.1016/j.molmed.

45. Zivná, M, Kidd, K.O., Baresová, V., H Ikóvá, H.H., Kmoch, S., Bleyer, A. J. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: A review Am J Med Genet. 2022;1–16

46. Kidd et al. BMC Nephrology (2024) 25:449 https://doi.org/10.1186/s12882-024-03896-1

47. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JFM, Nijenhuis T. Hepatocyte Nuclear Factor 1ß-Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. J Am Soc Nephrol 2016;27(2):345–53.

48. Kolatsi-Joannou M, Bingham C, Ellard S, Bulman MP, Allen LI, et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. J Am Soc Nephrol 2001;12(10):2175–80.

49. Gresh L, Fischer E, Reimann A, Tanguy M, Garbay S, et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. EMBO J 2004;23(7):1657–68.

50. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, Morinière V, Bandin F, et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(6):1079–90.

51. Faguer S, Chassaing N, Bandin F, Prouheze C, Garnier A, et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. Kidney Int 2014;86(5):1007–15.

52. Prieto MC, Gonzalez AA, Navar LG. Evolving concepts on regulation and function of renin in distal nephron. Pflugers Arch Eur J Physiol 2013;465(1):121–32.

53. Beck BB, Trachtman H, Gitman M, Miller I, Sayer JA, et al. Autosomal dominant mutation in the signal peptide of renin in a kindred with anemia, hyperuricemia, and CKD. Am J Kidney Dis 2011;58(5):821–5.

54. Bleyer AJ, Zivná M, Hulková H, Hodanová K, Vyletal P, et al. Clinical and molecular characterization of a family with a dominant renin gene mutation and response to treatment with fludrocortisone. Clin Nephrol 2010;74(6):411–22

55. Zivná M, Kidd K, Zaidan M, et al. An international cohort study of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to REN mutations identifies distinct clinical subtypes. Kidney Int. 2020;98:1589–1604. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.041

56. Bolar, N. A. et al. Heterozygous loss-of-function SEC61A1 mutations cause autosomal-dominant tubulo-interstitial and glomerulocystic kidney disease with anemia. Am J Hum Genet 99, 174–187 (2016)

57. Devuyst O, Olinger E1, WeberS et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Nature reviews Disease Primers vol.5, article numb 60 (2019)].

58. Kmochova T, Kidd KO, Orr A, et al. Autosomal dominant ApoA4 mutations present as tubulointerstitial kidney disease with medullary amyloidosis. Kidney Int. Apr 2024;105(4):799-811. doi:10.1016/j.kint.2023.

59. Zivná M, et al. Noninvasive Immunohistochemical Diagnosis and Novel MUC1 Mutations Causing Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease.J Am Soc Nephrol 2018;29(9):2418-2431

60. SaeiH, MorinièreV, HeidetL et al. VNtyper enables accurate alignment free genotyping of MUC1 coding VNTR using short-read sequencing data in autosomal dominant tubulointerstitialkidney disease. iScience2023 Jun 17;26(7):107171.

61. Fages V, Bourre F, Larrue R, et al. Description of a new simple and cost-effective molecular testing that could simplify MUC1 variant detection. Kidney Int Rep. 2024;9:1451–7.

62. Bleyer, A., Westemeyer, M., Xie, J., Bloom, M., Brossart, K., Eckel, J., ... McKanna, T. (2022). Genetic etiologies for chronic kidney disease revealed through next-generation renal gene panel. American Journal of Nephrology, 53(4), 297–306. https://doi.org/10.1159/000522226

63. Domingo-Gallego A, Pybus M, Bullich G, et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. Nephrol Dial Transplant. 2022;37:687–696.

64. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. Kidney Int. 2018;94:363–371.

65. Wopperer, F. J., Knaup, K. X., Stanzick, K. J., Schneider, K., JobstSchwan, T., Ekici, A. B., … Wiesener, M. S. (2022). Diverse molecular causes of unsolved autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases. Kidney International, 102(2), 405–420. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.04.031

66. Heerspink, H. J. L., Stefansson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., … Investigators. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. The New England Journal of Medicine, 383(15), 1436–1446. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816

67. Bleyer AJ, Kidd K, Ainsworth HC, et al. A Cohort Study of Patients with Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease (ADTKD) Started on SGLT-2 Inhibitors. JASN. 2021;32(10S):419. DOI: 10.1681/ASN.20213210S1419c)

Nefrología al día · Sociedad Española de Nefrología · ISSN 2659-2606
https://nefrologiaaldia.org/articulo/nefropatia-tubulointersticial-autosomica-dominante/