



Mutationen im *HNF1-β*-Gen : wichtige Differentialdiagnose unklarer Hepatopathien - ein Fallbericht

T. Storbeck¹, M. Cetiner^{1,2}, B. Hegen¹, S. Kathemann¹, D. Pilic¹, P.F. Hoyer^{1,2}, U. Vester², E. Lainka¹

1 Klinik für Kinderheilkunde II, Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen

2 Klinik für Kinderheilkunde II, Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinikum Essen

Hintergrund

Hepatocyte nuclear factor 1 β (*HNF1-β*)-Mutationen sind die häufigste Ursache für Nierenfehlbildungen. Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant, 50 % der Fälle sind jedoch De-Novo-Mutationen. Aufgrund der Expression in diversen Organsystemen (Leber, Niere, Urogenitaltrakt, Magen-Darm-Trakt) ist der individuelle Phänotyp sehr variabel. Hepatologisch zeigt sich eine milde Hepatopathie mit erhöhten Leberenzymen. Zudem sind Fälle neonataler Cholestase mit Ductopenie *HNF1-β*-assoziiert bekannt. Die Sonografie der parenchymatösen Organe ist hier wegweisend, häufig mit Nachweis von Nierenanomalien (wie Nierendysplasie mit Zysten). Die Therapie erfolgt symptomatisch abhängig vom Phänotyp.

Organsystem	<i>HNF1β</i> -assoziierte Merkmale
Niere	Nierenzysten/-dysplasie Einzelniere Hufeisenniere Hydronephrose tubuläre Dysfunktion hyperurikämische Nephropathie renaler Magnesiumverlust Karzinom ...
Extrarenale Manifestationen	
Pankreas	Diabetes (early-onset / MODY) Exokrine Insuffizienz Agenesie
Genitale	♀: Uterusanomalie; vaginale Hypoplasie; ... ♂: Kryptorchismus; Hypospadie; ...
Leber	3 Schweregrade (absteigend) [Kotalova et al.] • Neonatale Cholestase (z.B. mit Gallengangatresie/-hypoplasie) • Late-onset Cholestase • Nicht-cholestatische Lebererkrankung (Erhöhte Transaminasen - GOT/GPT/GGT)
Andere	Primärer Hyperparathyreoidismus Gicht Taubheit Epilepsie Autismus Entwicklungsverzögerung ...

Tab. 1: Bekannte Manifestationen bei *HNF1β*-assoziiierter Erkrankung
 Auffälligkeiten unseres Patienten wurden „fett gedruckt“ hervorgehoben.
 MODY = Maturity-onset Diabetes of the Young

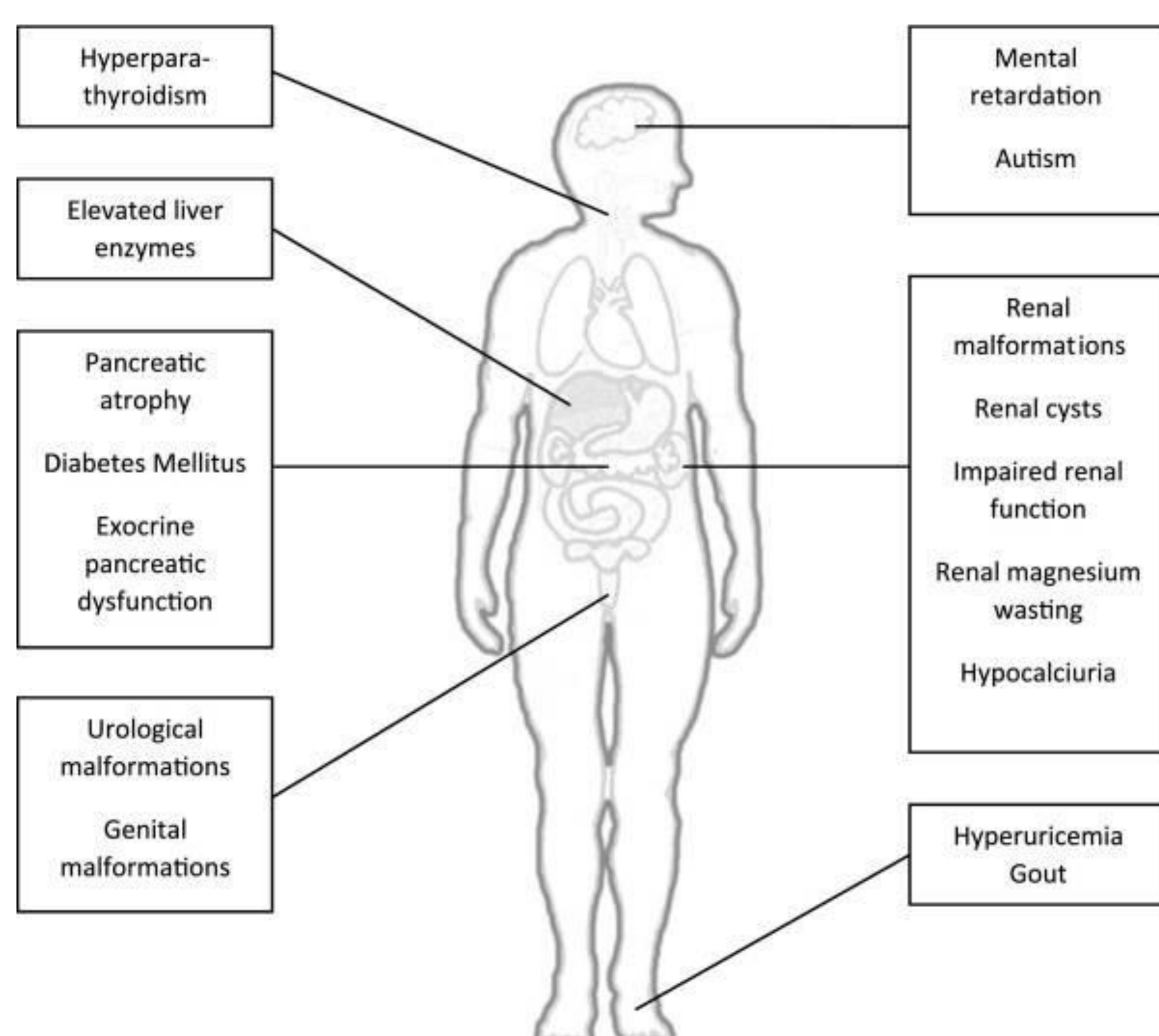


Abb. 4: Schaubild zu den bekannten Manifestationen bei *HNF1β*-assoziiierter Erkrankung
 (aus [2] Verhave, J. C. et al. 2016: *Hepatocyte Nuclear Factor 1β*-Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 27; 345-53.)

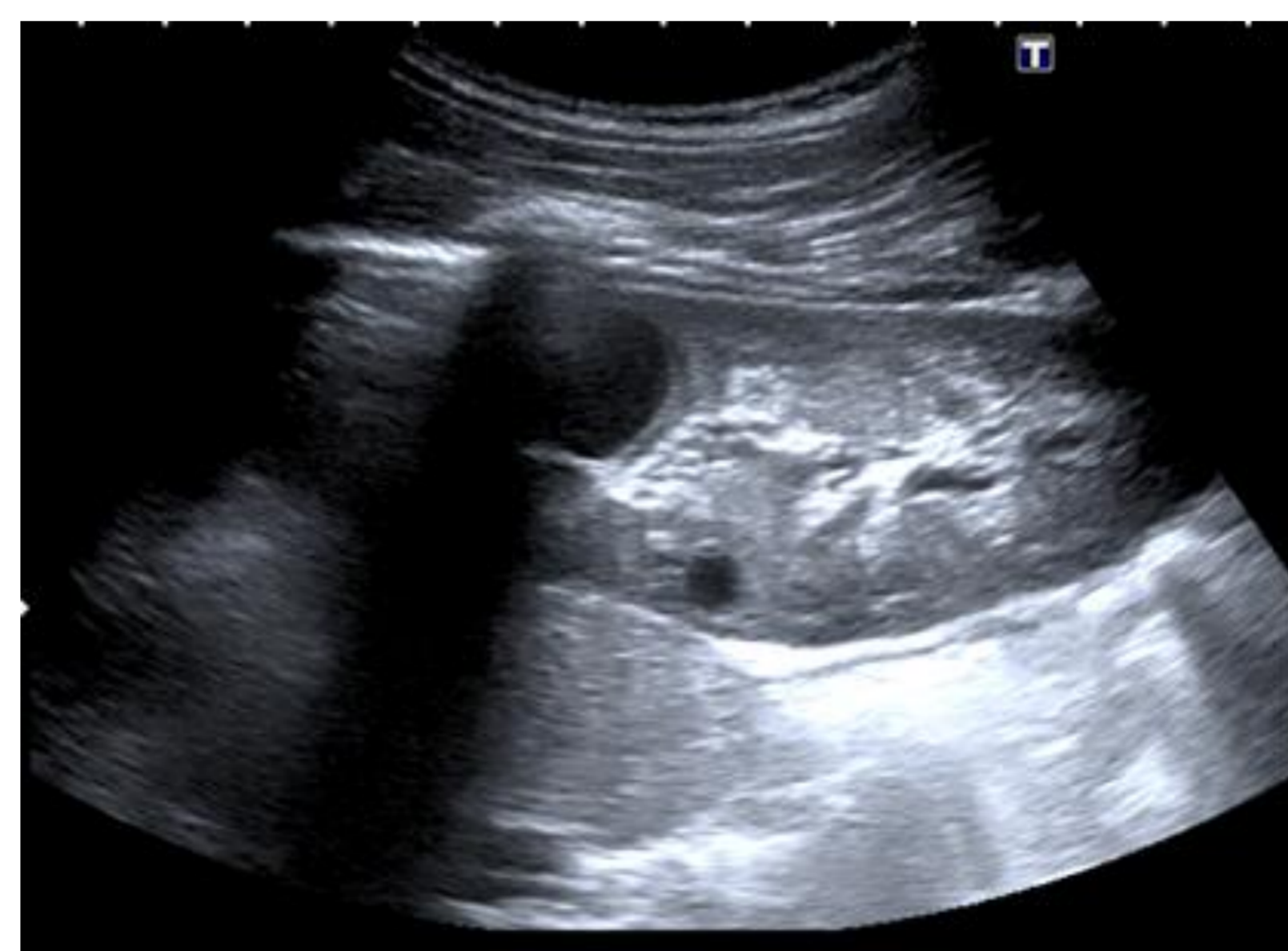


Abb. 1: Darstellung zweier Nierenzysten des Patienten von dorsal in der Abdomensonografie



Abb. 2: Leber und rechte Niere des Patienten in der Abdomensonografie

Fallbeschreibung

Im Rahmen der Abklärung persistierend erhöhter Leberwerte (GOT, GPT, GGT) eines inzwischen 17-jährigen Jungen wurde im Alter von 8 Jahren nach initialer Diagnostik auswärts laborchemisch sowie histologisch der Verdacht auf eine Autoimmunhepatitis geäußert und behandelt. Entsprechend wurde im Verlauf eine immunsuppressive Therapie mit Cortison, Cyclosporin A, Azathioprin und Mycophenolatmofetil durchgeführt. Bei der Erstvorstellung in unserer Klinik im Alter von knapp 15 Jahren zeigte sich in der Leberbiopsie, MRCP und in der ERCP (Abb. 3) das Bild einer Primär Sklerosierenden Cholangitis und die Behandlung wurde durch Ursodeoxycholsäure ergänzt. Im Rahmen weiterer interdisziplinärer Diskussion zur ätiologischen Klärung bei persistierend erhöhten Leberwerten wurde aufgrund von bekannten Nierenzysten (Abb. 1) der Verdacht auf eine mögliche *HNF*-Mutation geäußert. Die genetische Untersuchung zeigte eine *heterozygote Mutation des HNF1β/TCF2-Gens* (c.226G>T, p.Gly76Cys). In der Folge wurde die immunsuppressive Therapie sukzessive reduziert und mittlerweile beendet. Im weiteren Verlauf zeigten sich bisher eine stabile Leber- und Nierenfunktion. Eine genetische Beratung ist geplant.

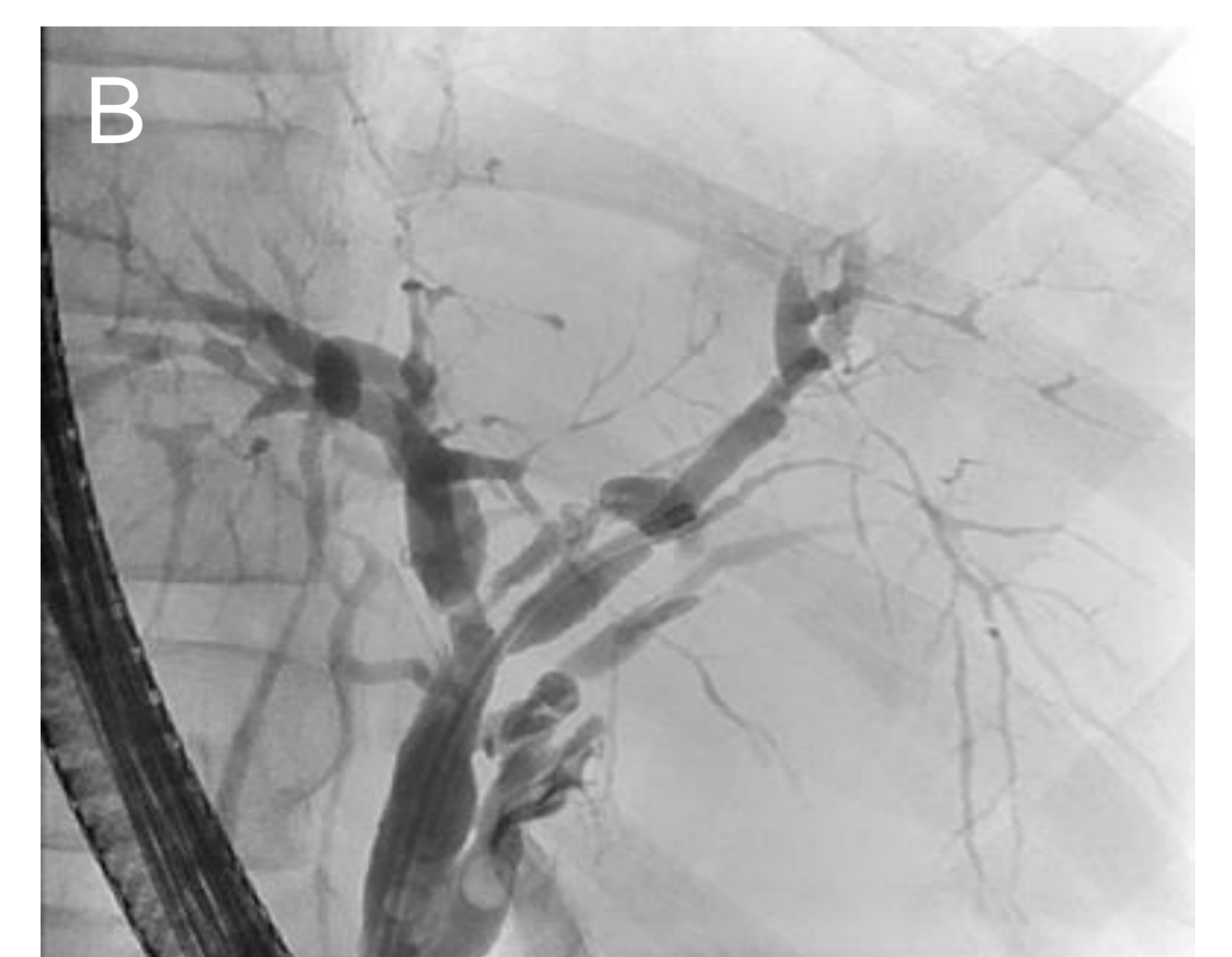
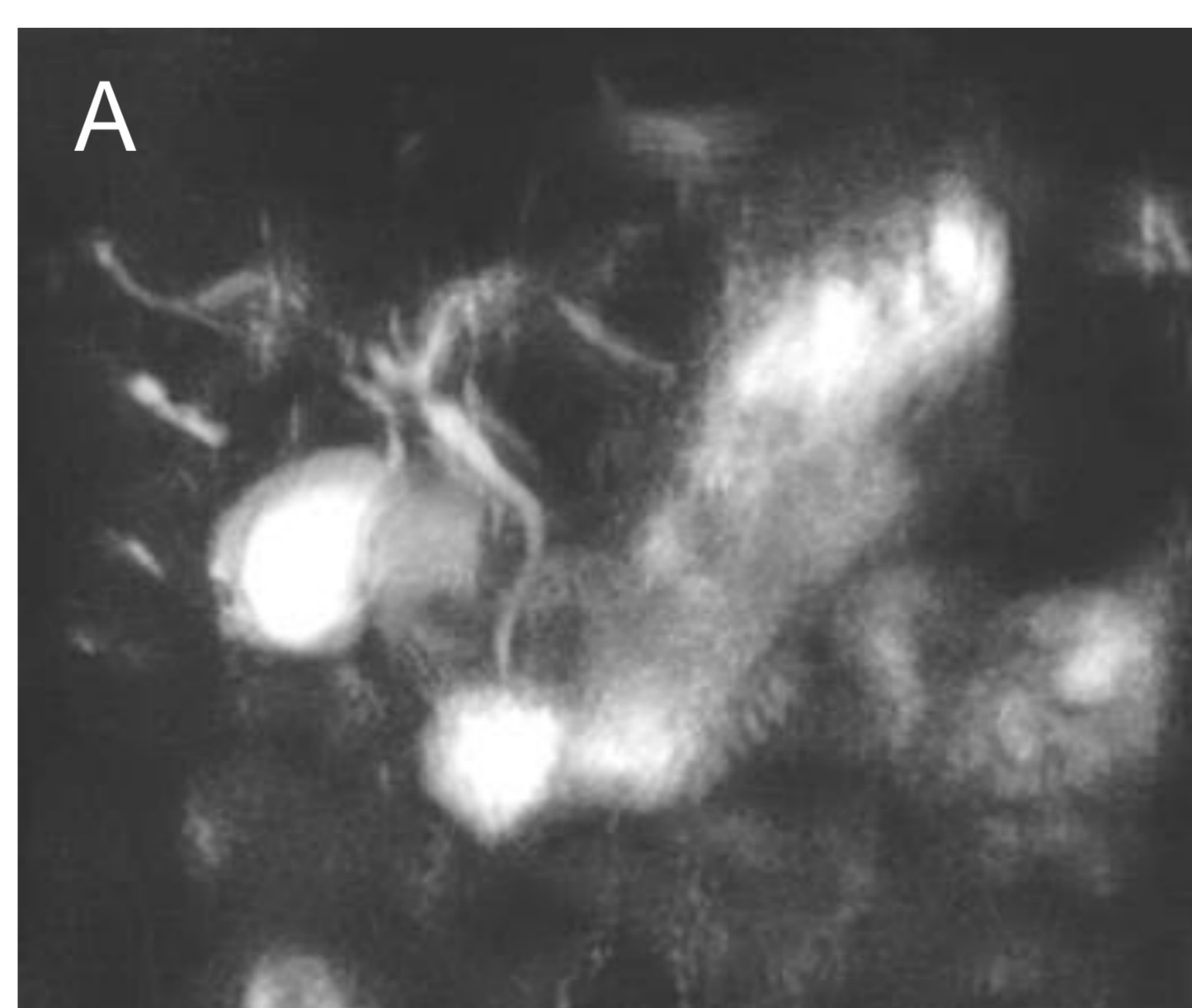


Abb. 3: MRCP (A) und ERCP (B) des Patienten
 Die intrahepatischen Gallenwege weisen eine periphere Rarefizierung auf, dazu ein PSC-typisches Perlschnurmuster sowie einzelne kurzstreckige Stenosierungen.

Schlussfolgerung

Mutationen des *HNF1-β*-Gens stellen eine seltene Differentialdiagnose bei unklarer Leberenzymserhöhung sowie unklarer neonataler Cholestase dar, insbesondere bei zusätzlich sonografisch nachweisbaren Nierenanomalien. Eine frühzeitige Diagnosestellung vermeidet in vielen Fällen eine invasive Diagnostik. Es erfolgt lediglich eine symptomatische Therapie. Diagnostisch hilfreich kann eine Abdomensonografie der Eltern sein unter Berücksichtigung hoher intrafamiliärer Variabilität des Phänotyps sowie einer hohen Rate an De-Novo-Mutationen. Im Verlauf sollten Leber- und Nierenfunktion sowie Blutzuckerwerte kontrolliert werden und eine genetische Beratung erfolgen.

Literaturangaben und weiterführende Information

- [1] Bockenbauer et al. 2016: *HNF1B*-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol*, 31; 707-14.
 - [2] Verhave, J. C. et al. 2016: *Hepatocyte Nuclear Factor 1β*-Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 27; 345-53.
 - [3] Kotalova, R. et al. 2015: Hepatic phenotypes of *HNF1B* gene mutations: a case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literature review. *World J Gastroenterol*, 21; 2550-7.
- Registerstudie zur Verlaufsbeobachtung *HNF1B*-assoziiierter Nephropathie [Okorn, C., Vester, U.; *Päd. Nephrologie*, UK Essen]