

Hospital Pediátrico Docente «William Soler»

Síndrome nefrótico familiar

Dr. Sandalio Durán Álvarez,¹ Dr. Mario Valdés Mesa,² Dra. Débora A. García Martínez,³ Dra. Neri G. Campañá Cobas⁴ y Dr. José Severino Hernández Hernández⁵

RESUMEN

Se han identificado mutaciones en genes que codifican proteínas podocitarias y existen evidencias que sugieren que el defecto primario del síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima pueda estar en el podocito. Se analizó el grado de parentesco de 12 pacientes con síndrome nefrótico (hermanos o padres) y se destacaron las principales características clínicas e histológicas. Entre los 334 niños nefróticos estudiados encontramos a 12, correspondientes a 7 familias, con síndrome nefrótico córtico-sensible (3,6 %). Hubo predominio del sexo masculino (relación 2:1). En 4 familias sin antecedentes de la enfermedad hallamos a 9 niños afectados, dos de ellos, gemelos idénticos. En las tres familias restantes, dos de las madres y un padre, habían padecido la enfermedad. Todos los niños respondieron al tratamiento con esteroides y en los tres pacientes con estos antecedentes, la evolución fue similar a la de sus progenitores. El síndrome nefrótico con lesión mínima y buena respuesta a los esteroides que se presenta en las familias puede no ser un hecho casual y su aparición clínica puede estar relacionada con alguna mutación genética que la condicione. Para definir claramente este aspecto se necesitan más investigaciones sobre el tema.

Palabras clave: Síndrome nefrótico familiar, lesión mínima, respuesta a los esteroides, alteración podocitaria, mutación genética.

Se han identificado mutaciones en genes que codifican proteínas podocitarias y existen evidencias que sugieren que el defecto primario del síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima pueda estar en el podocito. La lesión del podocito o sus defectos estructurales hereditarios están implicados en la proteinuria glomerular. La mutación más frecuente ocurre en el gen *NPHS1*, que codifica la nefrina, proteína que está presente en el diafragma hendido entre los podocitos.¹ La mutación de este gen produce el síndrome nefrótico congénito de tipo finés.¹⁻⁴

La mutación del gen *NPHS2*, que codifica la podocina, produce la glomeruloesclerosis focal segmentaria recesiva y la mutación en el gen *ACTN4*, que codifica la proteína alfa-actina 4, produce el síndrome nefrótico con glomeruloesclerosis focal segmentaria autosómico dominante.^{1,5}

El síndrome nefrótico corticosensible rara vez es familiar. Se ha localizado un gen que codifica una proteína relacionada con la podocina, diferente de ésta, y aún no identificada, que es capaz de producir un síndrome nefrótico corticosensible de tipo familiar.⁶

El síndrome nefrótico es poco frecuente en familias. En un estudio europeo de 1877 pacientes nefróticos se encontró una historia familiar positiva en 63 de ellos (3,4 %).⁷

El objetivo de este informe es dar a conocer nuestros hallazgos en 7 familias con dos o más miembros afectados de síndrome nefrótico idiopático corticosensible.

MÉTODOS

Se realizó el estudio evolutivo de 334 niños con síndrome nefrótico. Se obtuvo el diagnóstico histológico mediante biopsia renal y microscopía de luz en 294 de estos y se encontró a 12 pacientes procedentes de 7 familias, afectados por el síndrome nefrótico corticosensible. De estos pacientes se analizó el sexo, la relación familiar, la lesión histológica y la respuesta al tratamiento con esteroides.

Los criterios clínicos utilizados fueron los siguientes:

- Recaedor aislado: Paciente que responde al tratamiento con prednisona y no recae hasta pasados 6 meses del inicio de la enfermedad o de la recaída anterior.
- Recaedor frecuente: Paciente que responde a la prednisona, pero recae antes de los 6 meses del inicio de la enfermedad o de la recaída anterior.
- Corticodependiente: Responde a la prednisona pero reaparece la proteinuria dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento o al rebajar la dosis de esta.
- Criterio de curación clínica: Cinco años sin tratamiento ni recaídas.

RESULTADOS

En la tabla mostramos la relación familiar, la división por sexo, el resultado de la biopsia renal y la respuesta al tratamiento con esteroides de los pacientes estudiados.

Tabla. Características del síndrome nefrótico en familias

Familia	Antecedentes de síndrome nefrótico	Pacientes (sexo)		Tipo de lesión	Respuesta al tratamiento
		Masculino	Femenino		
1	No	2	1	LM	RF
2	No	1*	1	LM	RA
3	No	2**	---	LM	RA

4	No	---	2	LM	CD
5	Madre	1	---	LM	CD
6	Madre	1	---	¿?	CD
7	Madre	1	---	LM	RF

*Agnesia renal; **Hermanos gemelos; LM: lesión mínima; RF: recaedor frecuente;
RA: recaedor aislado; CD: corticodependiente;
¿?: sin confirmación histológica.

Ninguno de los dos varones de la familia 1 recayó después de recibir ciclofosfamida y, al abandonar el hospital debido a su edad, reunían criterios de curación. La niña falleció como consecuencia de un tromboembolismo cerebral.

En la familia 2 no se tomó biopsia al paciente de sexo masculino por tener agnesia renal unilateral, pero su evolución y respuesta al tratamiento se correspondieron con lo que habitualmente sucede en la lesión mínima. La microscopía óptica de su hermana mostró una lesión mínima.

Los gemelos idénticos de la familia 3, quienes manifestaron los primeros síntomas de la enfermedad en la misma semana, coincidieron también en sus tres recaídas a los 34 meses de edad.

La familia 4 está representada por dos hermanas corticodependientes que se curaron después del tratamiento inmunosupresor.

La madre de la familia 5 no fue atendida en nuestro centro, pero refirió haber tenido su última recaída a los 12 años de edad y no haber recibido otro tratamiento que la prednisona oral.

En la familia 6, a la madre se le diagnosticó síndrome nefrótico a los 2 años de edad. Fue estudiada y tratada en nuestro centro y su biopsia renal se corresponde con la de una lesión mínima. Presentó corticodependencia; recibió tratamiento con ciclofosfamida y alejó las recaídas, que aún reaparecen esporádicamente a los 30 años de edad.

El padre de la familia 7 comenzó con la enfermedad a los 2,5 años. Su biopsia renal mostró una lesión mínima; presentó recaídas aisladas y evolutivamente se volvió corticodependiente. Recibió tratamiento con ciclofosfamida y se espaciaron las recaídas, que aún continúan con buena respuesta a los esteroides a los 46 años de edad.

El comienzo de la enfermedad se produjo, en todos los pacientes, antes de los 5 años. Con respecto al sexo, se encontró un predominio de varones (relación 2:1).

En nuestro estudio se halló una incidencia familiar de 3,6 % (12/334). En todos los pacientes estudiados histológicamente se encontró una lesión mínima. La evolución de los dos pacientes sin biopsia renal fue típica de esta lesión glomerular.

DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico familiar es poco frecuente. En este estudio la incidencia de 3,6 % hallada es similar a la de 3,4 % reportada en 1973 por *White* y colaboradores, en una serie mucho mayor.⁷

En los últimos años se ha reconocido que algunas formas de síndrome nefrótico que antaño se consideraban «idiopáticas» son causadas por mutaciones en genes que codifican componentes estructurales del filtro glomerular.⁸

El síndrome nefrótico en el niño, en 80 % de los casos, presenta una lesión mínima en la biopsia renal y buena respuesta a esteroides e inmunosupresores,⁹ aunque se reportan diferencias étnicas en cuanto al tipo de lesión y a la respuesta terapéutica.^{8,10-12}

Como señalan *Ortiz* y cols.,³ académicamente se reconocen tres grandes grupos de proteínas que contribuyen a la función del podocito: 1) proteínas que mantienen la arquitectura del podocito; 2) proteínas de anclaje a la membrana basal y 3) proteínas de la barrera de filtración. Se destaca entre las proteínas de la barrera de filtración la nefrina, cuyo gen experimenta una mutación en el síndrome nefrótico congénito tipo finlandés. Este descubrimiento ha centrado en el podocito los estudios sobre la patogenia de la proteinuria.

Se ha reportado que la mutación de los genes que codifican la alfa-actina 4 y la podocina produce síndrome nefrótico con glomeruloesclerosis focal segmentaria, autosómica dominante y autosómica recesiva, respectivamente.^{1,5}

Un gen que puede codificar un factor desconocido hasta ahora, involucrado en el síndrome nefrótico con lesión mínima, parece situarse en el *locus* 2p12-p13,2, según el reporte sobre tres hermanos con este tipo de lesión en una familia.¹³

En nuestro estudio el antecedente de la enfermedad en uno de los progenitores permite plantear la herencia autosómica dominante en las familias 5, 6 y 7. La presencia de varios descendientes de progenitores aparentemente sanos, sin otros antecedentes familiares de la enfermedad, permite suponer la existencia de un patrón hereditario autosómico recesivo en las cuatro familias restantes, que debe ser sustentado por estudios de agregación familiar.

La coincidencia de los 12 pacientes estudiados, quienes integran 7 familias con dos o más individuos afectados en cada una, pudiera ser un hecho casual pero también pudiera corresponder a la mutación de un gen que codifique una proteína podocitaria. Este hecho nos obliga a continuar el estudio de los síndromes nefróticos familiares para precisar su patrón hereditario. El estudio molecular de estas familias permitiría ampliar los conocimientos acerca del origen genético de esta enfermedad.

SUMMARY

Gene mutations that codify podocytary proteins have been identified, and there are evidences that suggest that the primary defect of their idiopathic nephrotic syndrome with minimal injury may be in the podocyte. The kinship degree of 12 patients with nephrotic syndrome (siblings or parents) was analyzed, and the main clinical and histological characteristics were stressed. Among the 334 nephrotic children studied, we found 12, corresponding to 7 families, with corticosenesitive nephrotic syndrome (3.6 %). There was a prevalence of males (ratio 2:1). In 4 families without history of the disease there were 9 children affected, two of them, identical twins. In the other three families, two of the mothers and one father, had suffered from the disease. All the children responded to the treatment with steroids, and in the three patients with similar history, the evolution was similar to that of their parents. The nephrotic syndrome with minimal injury and good response to steroids observed in the families, may not be a casual event and its clinical appearance may be related to some genetic mutation conditioning it. To clearly define this aspect, further research on this topic is needed.

Key words: Familial nephrotic syndrome, minimal injury, response to steroids, podocytary disorder, genetic mutation.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res.* 2005;122:13-28.
2. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, *et al.* Positionally cloned gen for a novel glomerular protein nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell.* 1998;1:575-682.
3. Ortiz A, Marrón B, Ramos A. El destino de los podocitos en las nefropatías proteinúricas. *Nefrología.* 2002;22:424-31.
4. Gigante M, Monno F, Roberto R, Laforgia N, Assael MB, Livolti S, *et al.* Congenital nephrotic syndrome of the Finish type in Italy: A molecular approach. *J Nephrol.* 2002;15:696-702.
5. Niaudet P. Genetic factors of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1313-8.
6. Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, Krois S, Karle S, Brandis M, *et al.* Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:374-8.
7. White RHR. The familial nephrotic syndrome I: A European survey. *Clin Nephrol.* 1973;1:215-9.
8. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sciences.* 2004;107:125-36.
9. Durán Álvarez S, Valdés Mesa M. Respuesta a los esteroides en el síndrome nefrótico idiopático. *Rev Cub Pediatr.* 1999;71:222-7.
10. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child.* 1985;60:1014-7.
11. Pontier PJ, Patel TG. Racial differences in the prevalence and presentation of glomerular disease in adults. *Clin Nephrol.* 1994;42:79-84.

12. Korbet SM, Grenchi RM, Borok RZ, Schwartz MM. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:647-51.
13. Ruf RG, Fuschshuber A, Karle SM, Lemainque A, Huck K, Wienker T, *et al.* Identification of the first gen locus (*SSNS*) for steroid-sensitive nephrotic syndrome on chromosome 2p. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1897-900.

Recibido: 9 de mayo de 2007. Aprobado: 23 de agosto de 2007.

Dr. Sandalio Durán Álvarez. San Francisco 10112, Altahabana. La Habana, Cuba. CP 10800.

Correo electrónico: sduran@infomed.sld.cu

1 Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Consultante de Pediatría.

2 Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar de Pediatría.

3 Especialista de II Grado en Pediatría. Profesora Titular de Pediatría.

4 Especialista de I Grado en Pediatría y Especialista de II Grado en Nefrología.

5 Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente de Pediatría.