

¿Existe un síndrome nefrótico corticosensible con lesión mínima hereditario?

Is there a corticosensitive nephrotic syndrome with a hereditary minimal lesion?

Sandalio Durán Álvarez

Profesor Consultante de Pediatría, Servicio de Nefrología, Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta una revisión de las características hereditarias, presentación clínica y pronóstico de los síndromes nefróticos hereditarios que se han descubierto en los últimos años. La mayoría de los estudios están relacionados con síndromes nefróticos hereditarios con lesiones hícticas variadas y mala respuesta al tratamiento. Las mutaciones más frecuentes se producen en los genes *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1* y *LAMB2*, que producen glomeruloesclerosis focal segmentaria, síndrome nefrótico de tipo finés (enfermedad microquística), esclerosis mesangial difusa y síndrome de Pierson. También se han descrito mutaciones en los genes alfa-actinina 4 y *TRPC6*, las cuales producen síndrome nefrótico con glomeruloesclerosis focal de comienzo en el adulto. Se ha demostrado la presentación de un síndrome nefrótico familiar con lesión mínima y buena respuesta a los tratamientos, que parece ser producido por algún gen que puede codificar un factor desconocido, cuyo locus es 2p12-p13.2. Se han demostrado casos de síndrome nefrótico familiar que pueden tener patrones hereditarios autosómicos dominantes o recesivos, con evolución similar a la de sus progenitores o hermanos y que se corresponden con respuesta al tratamiento del síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima. Se necesita continuar profundizando en el estudio de estos pacientes para precisar las distintas formas de herencia y el gen o genes involucrados en este síndrome nefrótico.

Palabras clave: Síndrome nefrótico hereditario, mutaciones genéticas, lesión mínima familiar, tratamiento.

ABSTRACT

A review of the hereditary characteristics, clinical presentation, and prognosis of the hereditary nephrotic syndromes discovered in the last years is presented. Most of the studies deal with hereditary nephrotic syndromes with varied tissue lesions and a poor response to treatment. The most frequent mutations are produced in NPHS2, NPHS1, WTI, and LAMB2 genes that produce focal segmental glomerulonephritis, nephrotic syndrome of the Finish type (microcystic disease), diffuse mesangial sclerosis, and Pierson's syndrome. Mutations in α -actinin 4 and TRPC6 genes causing nephrotic syndrome with onset focal glomerulonephritis mainly in adults have also been described. The presentation of a family nephrotic syndrome with minimal lesion and good response to treatment has been documented. It seems to be produced by some gene that may codify an unknown factor, whose locus is 2p12-p13.2. Cases of family nephrotic syndrome that may have dominant or recessive autosomal hereditary patterns with a similar evolution to that of the progenitors or siblings, and that correspond with the response to the treatment of idiopathic nephrotic syndrome with minimal lesion have been demonstrated. It is necessary to go deep into the study of these patients to determine the different forms of inheritance, and the gene or genes involved in this nephrotic syndrome.

Key words: Hereditary nephrotic syndrome, genetic mutations, family minimal lesion, treatment.

El síndrome nefrótico con lesión mínima tiene una baja incidencia familiar.^{1,2} En años recientes, los estudios genéticos han identificado mutaciones que producen diferentes tipos de síndromes nefróticos corticorresistentes y lesiones hísticas variadas.

Las mutaciones en el gen NPHS1, que codifica la nefrina, producen el síndrome nefrótico tipo finés, caracterizado por una herencia autosómica recesiva³, con proteinuria prenatal severa, no respuesta al tratamiento con esteroides e inmunosupresores y evolución a la insuficiencia renal terminal, entre 3 y 8 años de edad.⁴ El locus de este gen se encuentra en el cromosoma 19q13.⁵

Las mutaciones en el gen NPHS2, que se localiza en el cromosoma 1q25-31 y codifica la podocina, son causas de un síndrome nefrótico corticorresistente que se manifiesta, por lo general, entre los 3 y 5 años de edad, aunque puede aparecer en el adulto⁶, con rápida progresión a la insuficiencia renal y pocas recurrencias tras el trasplante.^{7,8} Este se hereda con un patrón autosómico recesivo y su característica histológica es una glomerulosclerosis focal y segmentaria.^{9,10}

Las mutaciones en el gen alfa-actinina-4 (ACTN4), localizado en el cromosoma 19q13, provocan una forma de glomerulosclerosis focal segmentaria autosómico dominante, caracterizada por un comienzo en la edad adulta, con severidad y progresión a la insuficiencia renal variables.^{11,12} Los modelos de ratones con deficiencia de ACTN4 tienen un bajo promedio de vida, proteinuria severa y progresiva y desprendimiento de los procesos basales del podocito.¹³ Por razones no aclaradas aún, a pesar de la amplia expresión de este gen, no se han observado alteraciones en otros tejidos.¹⁴

La forma más recientemente descubierta de glomerulosclerosis focal segmentaria, es producida por una mutación en TRPC6 (*transient receptor potential cation channel 6*).¹⁵ En las familias estudiadas, los individuos afectados se manifiestan en la tercera o cuarta década de la vida con una proteinuria severa y el 60 % de estos pacientes progresan a la insuficiencia renal crónica en un período de 10 años.¹⁴

En un estudio realizado en familias neozelandesas, el gen se localizó en el cromosoma 11q21-22.¹⁶ Existe un estudio que implica a TRCP en la patogénesis de un síndrome nefrótico autosómico dominante. Reiser y colaboradores¹⁷ encontraron mutaciones de TRPC6 en 5 familias más, 2 de las cuales tenían asociado un aumento del flujo de calcio, lo que sugiere, para algunos autores¹⁴, que existen múltiples mecanismos que involucran las anomalías de TRPC6 y que producen alteraciones en este canal, o una alterada interacción con otras proteínas del diafragma hendido, por lo que consideran que la exploración de sus interacciones con otras causas conocidas de glomerulosclerosis focal segmentaria hereditaria y síndrome nefrótico, necesitan futuros estudios.

Se han reportado casos aislados y algunas investigaciones con poca casuística sobre las mutaciones del gen WT1 en pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente aislado¹⁸⁻²⁰ o asociado con malformaciones urogenitales.²¹⁻²⁴ Habib reportó 36 pacientes con esclerosis mesangial difusa; en 22, la nefropatía se encontraba aislada y en 14, la lesión estaba asociada a pseudohermafroditismo masculino o a tumor de Wilms.²⁵

El síndrome de Denys-Drash es una rara asociación, caracterizada por pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms y glomerulopatía.²⁶⁻²⁷ Después de esta descripción original, se encontraron pacientes con formas incompletas, y se dividió el síndrome en 3 categorías:

1. Genotipo masculino con las 3 anomalías.
2. Genotipo masculino, nefropatía y genitales externos ambiguos.
3. Genotipo femenino con nefropatía y tumor de Wilms.²⁸

Habib²⁹⁻³⁰ enfatizó que los cambios histológicos del síndrome de Denys-Drash están dados por una esclerosis mesangial difusa. La herencia no está bien determinada, ya que la mayoría de los casos son esporádicos.

Las mutaciones del gen WT1 parecen comportarse de manera dominante en lo que respecta a sus efectos sobre el sistema urogenital, pero de manera recesiva en el desarrollo del tumor de Wilms.³¹ El gen WT1 está localizado en el cromosoma 11p13.

Sin embargo, existe una asociación clínicamente similar en la que la lesión renal se caracteriza por una esclerosis focal segmentaria y que se produce también por una mutación del gen WT1 y se ha denominado síndrome de Frasier.^{32,33}

Se ha sugerido que estos 2 síndromes deben considerarse como parte del espectro de una misma enfermedad, resultante de mutaciones del gen WT1, y no como 2 entidades separadas. La clasificación histológica es importante para el pronóstico, ya que la lesión renal de base puede predecir la progresión de la glomerulopatía, independientemente de la mutación genética. La evolución a la insuficiencia renal crónica terminal es más lenta cuando el paciente tiene una glomerulosclerosis focal segmentaria como lesión de base.³⁴

La esclerosis mesangial difusa (EMD) no sólo se ha encontrado como alteración aislada en síndromes nefróticos congénitos o en el síndrome de Denys-Drash, también puede aparecer en otros síndromes nefróticos congénitos hereditarios.

Pierson y colaboradores, en 1963, describieron 2 hermanos con síndrome nefrótico congénito y hallazgos histopatológicos de EMD, que mostraban anomalías oculares; ambos fallecieron en el período neonatal.³⁵

En el año 2000, Zenker y colaboradores describieron 11 casos en 2 familias no relacionadas que comenzaron con insuficiencia renal prenatal o inmediatamente después del nacimiento y fallecieron antes de los 2 meses de edad; mostraron como lesión renal una EMD. En 6 de 8 pacientes de los que se disponía de datos clínicos suficientes, se encontraron alteraciones oculares consistentes en cornea agrandada (en algunos casos sugestiva de buftalmos) y pupila extremadamente pequeña y no reactiva (microcoria). En 2 fetos abortados hallaron un mal desarrollo ocular complejo, que incluía lentíconos posteriores, así como anomalías de cornea y retina; propusieron una herencia autosómica recesiva y la designación de síndrome de Pierson para esta entidad³⁶, y señalaron el posible solapamiento con el síndrome de Galloway-Mowat, propuesto por otros investigadores.^{37,38} Este último fue descrito en un paciente con síndrome nefrótico de inicio precoz, microcefalia, alteraciones de las circunvoluciones cerebrales y hernia hiatal.³⁹ Se han reportado casos de este síndrome con lesión renal de glomerulosclerosis focal.³⁷

En un estudio posterior, Zenker y colaboradores⁴⁰, demostraron que el síndrome es producido por una deficiencia de B2 laminina (LAMB2). La B2 laminina está expresada ampliamente en la membrana basal glomerular y se piensa que juega un importante papel en la diferenciación de los procesos basales del podocito. En este trabajo de Zenker se presentan las primeras evidencias clínicas de que los defectos de B2 laminina producen afectación severa de la visión y del desarrollo neurológico.

Se ha visto que los casos de síndrome de Pierson que sobrepasan el período de lactancia, muestran un severo retardo del desarrollo neurológico y ceguera.^{40,41} De este síndrome se han reportado muy pocos casos y todo parece indicar que el primer paciente registrado en Norteamérica se publicó en 2006.⁴²

En un estudio reciente a familias, se ha demostrado que 2 terceras partes de los síndromes nefróticos congénitos (con inicio neonatal y hasta los 3 meses) y los síndromes nefróticos infantiles (con inicio entre 3 y 12 meses), son producidos por mutaciones en los genes NPHS1, NPHS2, WT1 y LAMB2, y que estos se corresponden con 22,5 %, 37,5 %, 3,8 % y 2,5 %, respectivamente. Las mutaciones en NPHS2 son las más frecuentes, tanto en el síndrome nefrótico congénito como en el infantil.⁴³

El síndrome nefrótico idiopático, con lesión mínima, tiene una baja incidencia familiar, y se ha reportado en aproximadamente en el 3,5 % de las series revisadas.^{1,2}

La identificación de varias mutaciones en genes que producen síndrome nefrótico resistente a los esteroides, con diferentes alteraciones histológicas, ha motivado el estudio del síndrome nefrótico con lesión mínima y buena respuesta a los esteroides que aparece en forma familiar.

Recientemente (año 2001), se caracterizó clínicamente a 11 miembros de una familia con síndrome nefrótico corticosensible (SNCS)⁴⁴; este estudio confirmó la existencia de un SNCS de tipo familiar.

En 2003, al estudiarse a 3 hermanos de padres consanguíneos, que comenzaron con proteinuria y edema a los 5,5; 4,2 y 8,1 años de edad, se encontró que un gen que puede codificar un factor desconocido hasta ahora, cuyo locus es 2p12-p13.2, puede producir un SNCS familiar.¹⁰

Landau y colaboradores, en 2007, publicaron el estudio en una extensa familia beduina israelí con un alto índice de consanguinidad, de la que 11 individuos aparecieron con SNCS y similares características clínicas al síndrome nefrótico idiopático (SNI) con lesión mínima. Al estudiar retrospectivamente a 96 niños nefróticos ingresados en los últimos 20 años, 50 % de origen judaico, encontraron otras 5 familias beduinas no relacionadas, con consanguinidad de segundo y tercer grado y miembros de las mismas, con SNCS.

La familia índice de este estudio mostró un patrón hereditario que aparenta estar sustancialmente gobernado por la contribución de un gen principal. El modo de herencia en los 11 miembros afectados parece tener 2 formas probables: recesiva y dominante con penetrancia parcial. El modelo recesivo con penetrancia completa estuvo apoyado por todos los pacientes de la quinta generación que nacieron de 5 parejas de padres normales; al menos 4 de estas parejas consanguíneas. En la sexta generación, 2 núcleos familiares tenían niños enfermos, con un padre afectado. El padre puede haber sido un portador sano, ya que en una pareja se comprobó consanguinidad y en la otra se sospechó porque la madre descendía de la misma tribu.

La segunda forma de herencia fue dominante, por la aparición de pacientes con la enfermedad en la sexta generación, nacidos de un padre afectado en 2 casos, con 50-60 % de penetrancia para un rango muy amplio de prevalencia (0,1-10 %).

La edad de comienzo de los síntomas en estos 11 pacientes fue igual a la de los pacientes con SNI y su respuesta a los esteroides fue buena, aunque con la variante de recaídas frecuentes y corticodependencia en algunos casos. En 7 de los 11 pacientes se obtuvo remisión prolongada, al entrar en la adolescencia o en el adulto joven. Ninguno de los pacientes progresó a la insuficiencia renal crónica y en uno de ellos, a quien se le realizó biopsia renal por recaídas múltiples, se encontró imagen similar a la lesión mínima. Este paciente falleció a los 14 años por una sepsis sobreaguda. En el amplio estudio genético realizado por Landau y colaboradores⁴⁵ no se pudo encontrar un gen al que pudiera inculparse como responsable del síndrome nefrótico.

Durán y colaboradores, que reportan 7 familias con 2 o más miembros afectados y con edad de comienzo similar a la del SNI, plantean que puede haber un tipo de herencia autosómica recesiva en 4 familias, con 2 o más hermanos enfermos y padres sanos, pero también una variedad autosómica dominante, al encontrar 3 padres y 3 hijos con la enfermedad.²

Independientemente de los pocos casos estudiados y que no se haya determinado un gen específico en la producción del SNCS hereditario, se considera que con lo reportado hasta el presente, es posible afirmar que este gen existe y que es necesario seguir profundizando en el estudio de estos casos, para precisar sus posibles formas de herencia y el gen o genes involucrados, ya que todo parece indicar que su respuesta a esteroides e inmunosupresores, evolución y pronóstico, no difieren del SNI con lesión mínima.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los profesores Dra. Débora A. García Martínez y Dr. Charles Magrans Buch, la revisión del manuscrito y sus criterios y recomendaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. White RHR: The familial nephrotic syndrome. I: A European survey, Clin Nephrol. 1973;1:215-219.
2. Durán Álvarez S, Valdés Mesa M, García Martínez DA, Campañá Cobas NE, Hernández Hernández JS. Síndrome nefrótico familiar, Rev Cub Pediatr [en línea]. 2007 oct-dic; 79. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol79_04_07/ped.07407.htm
3. Kestila M, Lenkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCreedy P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein -nephrin- is mutated in congenital nephrotic syndrome. Mol Cell. 1998;1:575-582.
4. Niaudet P Genetic forms of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2004;19:1313-18.
5. Kestila M, Mannikko M, Holmberg C, Cyapay C, Weisszenbach J, Savolainen ER, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of chromosome 19. Am J Hum Genet. 1994;54:757-64.
6. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, Nguyen T, Yao J, Schwimmer JA, et al. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R220Q is a common disease-associated allele. J Clin Invest. 2000;110:1659-66.
7. Winn MP. Approach to the evaluation of heritable diseases and update on familial focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(Suppl 6):14-20.
8. Höcker B, Knüppel T, Walldherr R, Schaefer F, Weber S, Tönshoff B. Recurrence of proteinuria 10 years post - transplant in NPHS2 - associated focal segmental glomerulosclerosis after conversion from cyclosporin A to sirolimus. Pediatr Nephrol. 2006;21:1476-79.

9. Boute N, Gribouval O, Rosselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2000;24:349-54.
10. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Hass JP, Anacleto FE, Schulthesiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:722-32.
11. Mathis BJ, Kim SH, Calabrese MH, Seidman JC, Seidman CE, Pollack MR. A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. *Kidney Int.* 1998;53:282-6.
12. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alfa-actinina-4, cause familial segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2000;24:251-6.
13. Kos CH, Le TC, Sinha S, Henderson JM, Kim SR, Sugimoto H, et al. Mice deficient in alfa-actinina-4 have severe glomerular disease. *J Clin Invest.* 2006;111:1683-90.
14. Daskalakis N, Winn MP. Focal segmental glomrrulosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:2506-11.
15. Winn MP, Conlon PI, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, et al. A mutation inTRCP6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science.* 2005;308:1801-4.
16. Winn MP, Conlon PI, Lynn KL, Howell DN, Scotterbeck BD, Smith AH, et al. Linkage of a gen causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics.* 1999;58:113-20.
17. Reiser J, Polu KR, Moller CC, Kenlan P, Altintas MM, Wei C, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet.* 2005;37:739-44.
18. Denamur E, Bocquet N, Baudovin V, da Silva F, Veitía R, Peuchmaur M, et al. WT1 splice-site mutations are rarely associated wikh primary steroid-resostant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2000;57:1868-72.
19. Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, Cabanis MO, Luce S, Cecille A, et al. Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computarized mutations database. *Am J Hum Genet.* 1998;62:824-33.
20. Ito S, Ikeda M, Kikuchi H, Hata J, Honda M. Isolated diffuse mesangial sclerosis and Wilms tumor suppresor gene. *J Pediatr.* 2001;138:425-7.
21. Clarkson PA, Davies HR, Williams DM, Chandary R, Hughes IA, Patterson MN. Mutational screening of the Wilms´s tumour gene, WT1, in males with genital abnormalities. *J Med Genet.* 1993;30:767-72.

22. Schumacker V, Scharer K, Wuhl E, Altrogge H, Bonzel KE, Guschmann M, et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int.* 1998;53:1594-1600.
23. Hu M, Craig J, Howard N, Kan A, Chritow J, Little D, et al. A novel mutation of WT1 exon 9 in a patient with Denys-Drash syndrome and pyloric stenosis. *Pediatr Nephrol.* 2004. 19:1160-3.
24. Campañá Cobas NG, Durán Álvarez S, Martínez Nieves Y, González García NE, García Martínez DA, Gómez Carrera R. Síndrome de Denys-Drash: Presentación de un caso. *Rev Cub Pediatr.* [en línea]. 2005 ene-mar; 77(1). Disponible en: http://bus.sld.cu/revistas/ped/vol/77,01_11_Ped07117.htm
25. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol.* 1993;7:336-346.
26. Denys P, Malvaux P, van den Berghe H, Tanghe W, Proesmans W. Association d'un syndrome anatomo-clinique de pseudohermafroditisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pediatr.* 1967;24:729-39.
27. Drash A, Sherman F, Hartman W, Blizzard R. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr.* 1970;76:585-93.
28. Barratt TM. Congenital nephrotic syndrome. En: Davison AN, Cameron JS, Grünfeld PJ, Kerr DNS, Eberhard R, Winearls CG, Eds. *Oxford Nephrology Clinic.* Oxford University Press. 1999, CD.ROM.
29. Habib R, Loirat C, Gubler MC, Niaudet P, Bensman A, Levy M, et al. The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms tumor (Drash syndrome): A distinctive glomerular lesion: Report of 10 cases. *Clin Nephrol.* 1985;24:260-78.
30. Habib R, Gubler MC, Antignac CC, Loirat C, Gadnadoux MF. Syndrome néphrotique congénital on infantile avec sclérose mésangiale diffuse. *Ann Pediatr.* 1990;37:73-7.
31. Rodríguez Soriano P. Biología molecular de las glomerulopatías hereditarias. Disponible en: <http://www.united.educ/cin2000/pane/cin/conf/Paneles 50.htm/>
32. Frasier SD, Bashore RA, Mosier HD. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins. *J Pediatr.* 1964; 84:740-5.
33. Moorthy AV, Chesney RW, Lubinsky M. Chronic renal failure and XY gonadal dysgenesis: «Frasier» syndrome: A commentary on reported cases. *Am J Med Genet.* 1987;3:297-301.
34. Demmer AV, Primack W, Loik V, Brown R, Therville N, McRireavey K. Frasier syndrome: A case of focal segmental glomerulosclerosis in a 46, XX female. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2215-18.

35. Pierson M, Cordier J, Hervouet F, Rauber C. Une curieuse association malformative congenitale et familiale atteignant l'oeil et le rein. *J Genet Hum.* 1963;12:184-213.
36. Zenker M, Tralau T, Lennert T, Pitz S, Mark K, Madlon H, et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: An autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;130A:138-145.
37. Shapiro LR, Duncan PA, Farnsworth PB, Lefkowitz M. Congenital microcephaly, hiatus hernia and nephrotic syndrome: An autosomal recessive syndrome, *Birth Defects. Orig Art Serv.* 1976;12:275-278.
38. Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet.* 1968; 5:319-21.
39. Mildenerberger E, Lennert T, Kunze J, Jandeck C, Waldheer R, Versmold H. Diffuse mesangial sclerosis: Association with unreported congenital anomalies and placental enlargement. *Acta Paediatr.* 1998; 87:1301-3.
40. Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Müntefering G, Femski R, et al. Human laminin B2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2004; 13:2625-32.
41. Wühl E, Kogan J, Zurowska A, Matejas V, van de Voorde R, Aigner T, et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet.* 2007;143A:311-319.
42. van de Voorde R, Witte D, Kogan J, Goebel J. Pierson syndrome: A novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2006;118:501-5.
43. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: Two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1; NPHS, WT1 and LAMB2). *Pediatrics.* 2007; 119(4):907-19.
44. Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, Kroiss 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.
45. Landau D, Oved T, Geiger D, Abizov L, Shalev A, Parvari R. Familial steroid-sensitive nephrotic syndrome in Southern Israel: Clinical and genetic observations. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:551-669.

Recibido: 10 de marzo de 2008.

Aprobado: 26 de junio de 2008.

Sandalio Durán Álvarez. San Francisco 10112, Altahabana. La Habana, Cuba. Correo electrónico: sduran@infomed.sld.cu