

Síndromes nefróticos congénitos y hereditarios

Congenital and heritable nephrotic syndromes

Sandalio Durán Álvarez

Profesor Consultante de Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». La Habana, Cuba.

RESUMEN

En los últimos años se han identificado muchos síndromes nefróticos familiares y esporádicos que no responden a los tratamientos habituales (esteroides e inmunosupresores), evolucionan con relativa rapidez a la insuficiencia renal crónica y se producen por mutaciones genéticas. La mayoría de los síndromes nefróticos que se transmiten genéticamente y que pueden ser congénitos, presentarse en el primer año de la vida, o en el niño mayor, son atribuidos a mutaciones en los genes *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* y *LAMB2*. Otros síndromes nefróticos producidos por mutaciones genéticas pueden no manifestarse hasta la adultez. El objetivo fundamental de esta revisión fue llamar la atención sobre los síndromes nefróticos producidos por mutaciones genéticas en los que no sólo no se obtienen resultados con los tratamientos inmunosupresores, si no en los que dichos tratamientos pueden ser perjudiciales para el paciente.

Palabras clave: Síndrome nefrótico congénito, síndrome nefrótico corticorresistente, mutaciones genéticas, *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2*.

ABSTRACT

In past years many familial and sporadic nephrotic syndromes refractory to usual treatments (steroids and immunosuppressives), evolve quickly to a chronic renal failure produced by genetic mutations. Most of nephrotic syndromes genetically transmitted and that may be congenital, present in the first year of life or in the older child, are attributable to *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* and *KLAMB2* gen mutations. Other nephrotic syndromes produced by genetic mutations may not appear until adulthood. The main objective of present review was to alert on the nephrotic

syndromes produced by genetic mutations without response to immunosuppressive treatments, but on those in which such treatment may be dangerous for patient.

Key words: Congenital nephrotic syndrome, cortico-resistant nephrotic syndrome, genetic mutations, NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes nefróticos congénitos (SNC) son un cuadro clínica y genéticamente heterogéneo, caracterizado por proteinuria con producción de edema que comienza antes del nacimiento o durante los 3 primeros meses de la vida.^{1,2} Los llamados *síndromes nefróticos del primer año de la vida* se manifiestan entre los 4 meses y el año de edad.¹ Un síndrome nefrótico congénito puede ser hereditario o no, y un síndrome nefrótico hereditario puede que no se manifieste hasta la vida adulta.

La mayoría de los síndromes nefróticos corticorresistentes en el niño se producen por mutaciones en 4 genes: *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* y *LAMB2*. Las mutaciones en el gen *NPHS1* producen el síndrome nefrótico congénito de tipo finés. Las mutaciones en *NPHS2* causan un síndrome nefrótico corticorresistente, con glomeruloesclerosis focal segmentaria, que puede ser congénito, aparecer en el primer año de la vida o en el niño mayor. Las mutaciones en *WT1* producen un síndrome nefrótico congénito con esclerosis mesangial difusa y corticorresistencia, y también pueden producir una glomeruloesclerosis focal segmentaria. Las mutaciones en *LAMB2* producen un síndrome nefrótico congénito, con esclerosis mesangial difusa, anomalías oculares y retraso motor y mental. Las mutaciones en *ACTN4*, *TRPC6* y *CD2AP* producen un síndrome nefrótico corticorresistente con glomeruloesclerosis focal segmentaria en el adulto y rápida evolución a la insuficiencia renal.

En todos estos pacientes con mutaciones genéticas que no responden a los tratamientos médicos habituales, el trasplante renal puede lograrse con pocas recidivas de la lesión original en el riñón trasplantado. Por tal motivo es necesario valorar la posibilidad de estas mutaciones ante pacientes que no responden a los esteroides, porque los inmunosupresores pueden repercutir desfavorablemente sobre el pronóstico, y el trasplante renal es la única solución posible. Otra medida importante es tener en cuenta el carácter hereditario a la hora de seleccionar donantes entre familiares, en aquellos casos en que la glomeruloesclerosis focal puede aparecer en el adulto.

La mayoría de los síndromes nefróticos (SN) que se transmiten genéticamente y que pueden ser congénitos, presentarse en el primer año de la vida, o en el niño mayor, son atribuidos a mutaciones en los genes *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* y *LAMB2*.^{2,3} Otros síndromes nefróticos producidos por mutaciones genéticas pueden no manifestarse hasta la adultez.

El objetivo fundamental de esta revisión es llamar la atención sobre los síndromes nefróticos producidos por mutaciones genéticas en los que, con los tratamientos inmunosupresores, no solo no se obtienen resultados, si no estos que pueden ser perjudiciales para el paciente.

MUTACIONES EN *NPHS1*

Las mutaciones del gen *NPHS1* que codifica la nefrina, proteína que representa el componente principal del diafragma de hendidura, produce el SNC de tipo finés que se trasmite con carácter autosómico recesivo; representa entre el 22,5 % y 44,0 % de los SNC, no responde al tratamiento con esteroides ni inmunosupresores y la insuficiencia renal terminal se produce entre los 3 y 8 años de edad.^{4,5} El locus de este gen se encuentra en el cromosoma 19q31.1.⁶

Aunque es muy frecuente en Finlandia, por lo que se ha denominado síndrome nefrótico de tipo finés, no es exclusivo de ese país y en varios grupos étnicos en el mundo se han descrito casos, tanto esporádicos como en familias.¹

Los estudios con la microscopia de luz y la microdissección han demostrado dilatación pseudoquistica en los túbulos proximales en la mayoría de los casos (75 %) (también se le ha denominado *síndrome nefrótico «microquístico»*). Más tarde, durante su evolución, se adiciona fibrosis intersticial e infiltración por linfocitos y células plasmáticas, láminas periglomerulares concéntricas de tejido conectivo y esclerosis glomerular progresiva,¹ pero el diagnóstico de este síndrome no puede descansar solo en la histología.

En el embarazo se asocia a un aumento de los niveles de alfafetoproteína, que puede detectarse en el líquido amniótico o suero materno desde las 15 o 16 semanas de la gestación.⁷

El único tratamiento efectivo en estos casos es el trasplante renal y la enfermedad no recurre en el riñón trasplantado.⁸

MUTACIONES EN *NPHS2*

Aproximadamente del 10 % al 25 % de los síndromes nefróticos corticorresistentes (SNCR) familiares o esporádicos son producidos por mutaciones en *NPHS2*.⁹

Las mutaciones en el gen *NPHS2*, que codifica la podocina, proteína que representa un componente esencial del diafragma de hendidura, producen un síndrome nefrótico que se caracteriza por su corticorresistencia y se manifiesta entre los 3 y 5 años como edad más frecuente; puede aparecer en el adulto,¹⁰ con rápida progresión a la insuficiencia renal, ocurren pocas recurrencias después del trasplante,^{11,12} pero las mutaciones de la podocina se han reportado también en el SNC.² Se hereda con un patrón autosómico recesivo y su histología es una glomeruloesclerosis focal segmentaria (GFS).^{13,14} El locus de este gen se localiza en el cromosoma 1q23.31,⁶ y constituye entre el 37,5 % y el 44,0 % de los casos que aparecen en el primer año de la vida.²

Hinkes y otros,² entre 975 niños nefróticos en 10 años de seguimiento, estudiaron 89 de 80 familias europeas, cuyas manifestaciones aparecieron en el primer año de la vida y cuando se analizan en su conjunto, tanto los que se manifestaron después de los 3 meses de edad como los que tenían criterios de SNC, las mutaciones de *NPHS2* estaban presentes en el 39,1 % de los casos, aunque señalan que esta incidencia de mutación puede variar de una región a otra. Ninguno de los niños de este estudio respondió al tratamiento con esteroides.

Ruf y otros¹⁴ hicieron el análisis mutacional de 190 pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) de 165 familias diferentes y como muestra control, de 124 pacientes con síndrome nefrótico corticosensible (SNCS) de 120 familias. Se detectaron mutaciones homocigóticas u homocigóticas compuestas para el *NPHS2* en 43 de los 165 SNCR (26 %) y por el contrario no encontraron estas mutaciones en ninguno de los miembros de las 120 familias de SNCS. Se trasplantaron 20 pacientes con SNCR sin mutaciones en *NPHS2* y en 7 (35 %) hubo recurrencia del SN, mientras la recurrencia solo se presentó en 2 (8 %) de los 24 trasplantados con mutaciones en *NPHS2*. Ninguno de los 29 pacientes con mutaciones en *NPHS2* que fueron tratados con ciclosporina A o ciclofosfamida tuvieron remisión completa del SN. De los resultados de este estudio concluyen que los pacientes con mutaciones en el gen *NPHS2* que no responden al tratamiento con esteroides tienen reducido riesgo de recurrencia de GFS en un riñón trasplantado, y como estos hallazgos pueden afectar el plan de tratamiento de un niño con SNCR, sugieren realizarle el estudio para detectar estas mutaciones, si es posible y el paciente lo acepta, al comenzar el tratamiento con esteroides.

MUTACIONES EN *WT1*

Las mutaciones del gen *WT1*, localizado en el cromosoma 11p13, producen el síndrome de Denys-Drash (SDD) y casos de SN aislado con corticorresistencia, esclerosis mesangial difusa (EMD) como lesión histológica,^{15,16} y rápida evolución a la insuficiencia renal. La EMD es un cuadro anatomopatológico característico consistente en expansión de la matriz mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular, contracción del ovillo glomerular y dilatación tubular.¹⁷

Enfocando el SN partiendo de la lesión histológica (EMD), Habib¹ reportó 36 pacientes con esta lesión; en 22 la nefropatía se encontraba aislada y en 14 la lesión estaba asociada a pseudohermafroditismo masculino o a tumor de Wilms (SDD). De los casos con EMD aislada que entraron en insuficiencia renal crónica terminal antes de los 4 años de edad trasplantaron 10 y en ninguno recurrió la nefropatía original. De los 14 con SDD trasplantaron 6 y tampoco en ellos recurrió la enfermedad original.

Según la definición de Denys¹⁸ y Drash,¹⁹ el síndrome que hoy lleva sus nombres es una rara asociación, caracterizada por pseudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms y glomerulopatía. Después de las descripciones originales, se encontraron pacientes con formas incompletas y se dividió el síndrome en tres categorías: 1) genotipo masculino con las 3 anomalías, 2) genotipo masculino, nefropatía y genitales externos ambiguos, y 3) genotipo femenino con nefropatía y tumor de Wilms.²⁰

Siguiendo hallazgos de estudios más recientes, consideramos que las características del SN deben enfocarse a partir de las mutaciones genéticas y no de la lesión glomerular, porque se han encontrado otras mutaciones que tienen como lesión glomerular una EMD²¹ y a su vez una asociación clínica similar al SDD, cuya lesión glomerular se caracteriza por una GFS (síndrome de Frasier).^{22,23}

La EMD como tal se ha dividido en dos grupos: una forma sindrómica (asociada a otras alteraciones o anomalías congénitas) y una forma aislada o no sindrómica. La forma sindrómica es el SDD.²⁴ La única diferencia entre la EMD aislada y la asociada al SDD parece ser la ocurrencia familiar en la primera y la más temprana aparición del SN y la insuficiencia renal crónica terminal (IRct) en el SDD.²⁵

El síndrome de Frasier (SF) se caracteriza por la asociación de pseudohermafroditismo masculino y glomerulopatía progresiva. Existen formas en que la proteinuria se detecta entre los 2 y 6 años e incluso más tarde; se incrementa gradualmente con la edad y no responde al tratamiento. Progresa a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) más lentamente que el SDD y tiene GFS como lesión glomerular básica. Los pacientes tienen genitales externos femeninos y es, generalmente, la evaluación de una amenorrea primaria lo que lleva al diagnóstico de SF.²⁶ Los casos no diagnosticados tempranamente pueden presentarse con insuficiencia renal crónica en la infancia²⁷ e incluso en la vida adulta, con amenorrea primaria e insuficiencia renal.²⁸

Hasta 1999 la descripción clásica se había limitado a mujeres XY, disgenesia gonadal y gónadas abigarradas con riesgo significativo de gonadoblastoma, pero Demmer y cols. documentan un caso de SF en una niña 46,XX al estudiar dos hermanas con proteinuria, una de ellas 46,XY.²⁹

Se plantea considerar el SDD y el SF como la enfermedad resultante de las mutaciones de *WT1* y no como dos enfermedades separadas para incluir mujeres con 46,XY y GFS con mutaciones de *WT1*.²⁹

En el SDD es relativamente frecuente la asociación con tumor de Wilms,¹ y aunque Barbosa y cols.³⁰ reportan un caso de tumor de Wilms en un SF, el nefroblastoma no es frecuente en este síndrome,³¹ donde el gonadoblastoma es el tumor más observado.

Existen mutaciones de *WT1* que pueden producir dos tipos de lesiones glomerulares diferentes: EMD y GFS. Si consideramos estos síndromes (SDD y SF) como parte del espectro de la misma enfermedad y que la única diferencia es que los casos con GFS que constituyen el SF tienen una evolución más lenta para que aparezca el SN y la insuficiencia renal, tendría importancia pronóstica a corto plazo su diferenciación, pero ambas tienen como única solución el trasplante renal, por lo que estimamos que tienen tanta o más importancia las mutaciones que las lesiones renales que estas producen.

MUTACIONES EN *LAMB2*

En 1963, Pierson y cols. describen dos hermanos con SNC, distintas anomalías oculares y lesiones histopatológicas renales de EMD. Ambos hermanos fallecieron en el periodo de recién nacido.²¹

Zenker y otros describen en 2004 dos familias consanguíneas con SN, EMD, microcoria y mutaciones en el gen *LAMB2*, y por los hallazgos similares a los reportados por Pierson, proponen designar este cuadro clínico histológico como *síndrome de Pierson* (SP).³¹

En 2006 Mark y otros³² informan de cuatro embarazos consecutivos en los que el estudio ultrasonográfico prenatal demostró hiperecogenicidad renal con grados variables de pielectasia. En uno de los fetos se encontró hidropesía fetal debida a hipoalbuminemia demostrada mediante cordocentesis. La placenta era voluminosa y en el último feto se detectó anencefalia a las 11 semanas de gestación con estudio molecular que demostraba un SP. Los padres eran primos saludables, sin alteraciones estructurales renales en la ultrasonografía y sin antecedentes de importancia en la historia familiar. Los tres primeros casos de esta familia habían

sido reportados por Zenker.³¹ El primer caso murió a los 32 días de edad en uremia por enfermedad renal crónica terminal; el segundo caso fue una muerte fetal a las 24 semanas de embarazo; el tercero al hacerse el diagnóstico los padres optaron por la interrupción a las 23 semanas, y en el cuarto feto el estudio molecular diagnosticó el SP y en la octava semana se diagnosticó anencefalia y se interrumpió el embarazo.³²

Las mutaciones del gen *LAMB2* que codifica la beta-2 laminina, un componente de la membrana basal glomerular y de otras membranas basales, son las responsables de las anomalías renales y oculares características del (SP).³² La beta-2 laminina, que es esencial para la arquitectura y estabilidad de los procesos basales del podocito, también se encuentra en otros órganos, como en estructuras oculares (cristalino, cápsula, músculos intraoculares, retina),² en las membranas basales arteriales sinápticas perineurales e incluso en ciertas regiones del cerebro^{33,34} y la unión neuromuscular.³² Las mutaciones de *LAMB2* pueden producir desde un SN aislado o precoz hasta un SP con EMD, distintas anomalías oculares y retraso motor y mental.^{2,31,32,35}

Se han encontrado diferentes mutaciones del gen *LAMB2* dentro de una misma familia, y mientras algunas son predictivas de pérdida completa de la función, otras producen un espectro menos grave, por lo que se ha planteado que el espectro fenotípico de las alteraciones asociadas a mutaciones de *LAMB2* es más amplio de lo que se había anticipado y que las formas más ligeras, no letales, pueden estar asociadas a mutaciones que retienen alguna función residual.^{35,36} También se ha demostrado que quienes sobreviven el primer año presentan alteraciones neurológicas graves y ceguera,³⁴ aunque las alteraciones neurológicas pueden aparecer antes del año de edad.^{33,37,38}

Si se sigue el criterio anatomopatológico en estos casos, todos tienen como lesión renal una EMD, y si clasificamos esta lesión como aislada y sindrómica, debemos incluir el SP en el grupo sindrómico.

SÍNDROME DE GALLOWAY-MOWAT

En 1968, Galloway y Mowat informaron de dos hermanos que presentaban SN de comienzo precoz, microcefalia y hernia hiatal,³⁹ y la aparición de este conjunto de anomalías en casos posteriores hizo que se le denominara *síndrome de Galloway-Mowat* (SGM).

En este síndrome el comienzo del SN es temprano (0-34 meses),⁴⁰ y se han reportado diferentes tipos de lesiones del glomérulo renal: lesión mínima, proliferación mesangial, GFS, glomerulonefritis mesangioproliferativa y EMD,^{40,41} aunque en casos con lesión mínima en la biopsia inicial, evolutivamente se ha desarrollado EMD.⁴¹ Es un síndrome letal, sin respuesta a los tratamientos ensayados, con herencia autosómica recesiva, y se desconoce el defecto genético que lo produce.⁴⁰ Aunque se reportan casos aislados,⁴² se siguen describiendo casos en hermanos como en el reporte original.⁴³

Se pensó que en este síndrome la mutación pudiera estar en una proteína que se exprese tanto en los podocitos como en las neuronas, tales como sinaptodina, proteína epitelial glomerular 1 (GLLPP1 por sus siglas en inglés) o la nefrina, pero este planteamiento no se pudo demostrar.⁴⁰

También se ha señalado el posible solapamiento entre el SGM y el SP.⁴⁴ *Shapiro* y otros en 1976, describieron dos hermanos con SNC, glomeruloesclerosis, microcefalia, hernia hiatal y retardo del desarrollo, y uno de ellos tenía anomalías oculares dadas por opacificación corneal, degeneración del cristalino e hipodesarrollo de los cuerpos ciliares del iris.⁴⁵ El caso reportado por *Mildenberger* y otros,⁴⁴ según *Zenker*,³¹ clasifica como un SGM atípico y presentaba SNC, microcefalia, retardo del desarrollo y otras anomalías congénitas, entre ellas, miosis no reactiva bilateral.

Por la información de que disponemos no se conoce la mutación genética que produce este raro síndrome, por lo que se impone seguir investigándolo.

No hemos encontrado reportes de trasplante renal en estos casos, aparentemente debido al deterioro neurológico que experimentan estos niños, lo que unido a la progresión de la lesión glomerular, los conduce a una muerte temprana.

MUTACIONES EN *PCLE1/NPHS3*

En reporte de 2008, Gbadegesin y cols.²⁴ informan la identificación mediante clonaje posicional de mutaciones del gen *PCLE1/NPHS3* como una nueva causa de EMD. Por tal motivo determinaron la frecuencia relativa de mutaciones en *PCLE1*, *WT1* o *LAMB2* como causa de esclerosis mesangial difusa aislada en una cohorte de 1 368 niños con SN. Todos los sujetos fueron analizados para mutaciones en todos los exones de *PCLE1* por análisis de múltiples capilares heterodúplex y secuencia directa de exones 8 y 9 de *WT1*, y todos los exones de *LAMB2*. En este estudio detectaron mutaciones truncadas en *PCLE1* (*phospholipase C epsilon 1*) en 10/35 (28,6 %) familias y mutaciones en *WT1* en 3/35 (8,5 %) familias. No encontraron mutaciones en *LAMB2*. Refieren el reporte de un niño con mutación truncada en *PCLE1* que respondió al tratamiento con ciclosporina A.

SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO CON LESIÓN MÍNIMA

El síndrome nefrótico idiopático con lesión mínima tiene una baja incidencia familiar y se ha reportado en aproximadamente el 3,5 % de las series revisadas.^{46,47}

La aparición de varias mutaciones en genes que producen síndrome nefrótico con diferentes lesiones histológicas y por lo general resistentes a los tratamientos habituales, ha estimulado el estudio del síndrome nefrótico con lesión mínima y buena respuesta a los esteroides, aparentemente idiopático, que se presenta en forma familiar.

En 2001, Fuchshuber y cols. caracterizaron a 11 miembros de una familia con SNCS y este estudio confirmó la existencia de este tipo de síndrome familiar.⁴⁸ En el 2003 investigadores de los Departamentos de Pediatría y Genética Humana de la Universidad de Michigan (Ann Arbor), del Hospital Pediátrico Universitario de Freiburg (Alemania), el Centro Nacional de Genotipaje (Evry, Francia) y el Instituto de Estadísticas Médicas de la Universidad de Boon (Alemania), identificaron el locus del SNCS en el cromosoma 2p12-p13.2 y consideran que este es el primer paso en la detección del gen responsable de esta variante de SN.⁴⁹

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

La familia índice de este estudio mostró un patrón hereditario que aparenta estar causado por mutaciones en un gen principal. El modo de herencia en los 11 miembros afectados parece tener dos 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 eran consanguíneas. En la sexta generación, dos 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 dos casos, con 50-60 % de penetrancia para un rango muy amplio de prevalencia (0,1-10 %). La edad de comienzo de los síntomas de estos 11 pacientes fue igual a la de los niños con SNI y su respuesta a los esteroides fue buena, aunque con la variante de recaídas frecuentes y corticodependencia en algunos casos.⁵⁰

Durán y otros,⁵¹ quienes documentan 7 familias con dos 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. Por tal motivo consideran que independientemente de los pocos casos estudiados y que no se haya determinado un gen específico en la producción del SNCS hereditario, 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 los esteroides e inmunosupresores, evolución y pronóstico, no difieren del SNI con lesión mínima.⁵¹

OTRAS MUTACIONES

La GFS es una de las causas principales de insuficiencia renal crónica terminal (IRct) en niños y adultos jóvenes y constituye el 20 % o más de las causas en la infancia.^{52,53} Tiene varios subtipos: idiopático o esporádico, secundario, familiar y asociado a síndromes congénitos.¹¹

Los estudios de ligamiento genético han identificado varios genes involucrados en el desarrollo del SN y contribuyen a comprender la fisiopatología de la proteinuria glomerular y a la GFS. Esta lesión puede producirse por mutaciones en *NPHS2* (podocina), *WT1* (síndrome de Frasier), alfa-actinina 4, *TRPC6*, *CD2AP*, fosfolipasa C épsilon y las codificadas por el genoma mitocondrial.⁵⁴

Los síndromes nefróticos con GFS producidos por algunas mutaciones se manifiestan casi siempre en el adulto, y describiremos brevemente sus principales características. Producen GFS con síndrome nefrótico en el niño las mutaciones en *NPHS2* y *WT1* (síndrome de Frasier).

Todos los SN con GFS familiar que aparecen en el adulto se caracterizan por su resistencia a los esteroides y por ser excepcional la recidiva de GFS en el riñón trasplantado. En los pacientes con GFS familiar que se han trasplantado y ha aparecido recurrencia de la lesión, se ha planteado que se trate de una GFS idiopática en un paciente que miembros de su familia presentan una forma de GFS familiar.¹¹

Resulta interesante lo relatado por Winn¹¹ en una familia con GFS. De 4 hermanos de la familia, 2 donaron un riñón a sus otros 2 hermanos enfermos. Uno de los receptores perdió el trasplante por incumplimiento de la inmunosupresión; el otro receptor tiene una función renal normal al momento del reporte; sin embargo, ambos donantes han avanzado a la insuficiencia renal. Señala el autor, que esta es una importante lección para la selección de los donantes dentro de la familia con GFS, y de que la inmunosupresión enérgica pueda demorar la progresión de la enfermedad.

MUTACIONES EN *ACTN4*

La alfa-actinina-4, codificada como *ACTN4*, está expresada en los podocitos glomerulares e involucra las funciones celulares citoesqueléticas.¹¹

Las mutaciones del gen *ACTN4* (alfa-actinina-4), localizado en el cromosoma 19q13 provocan una forma de GFS que se trasmite en forma autosómico dominante, caracterizada por comienzo en la edad adulta, con gravedad y evolución a la IRCt variables.⁵³⁻⁵⁶ Los modelos de ratones con deficiencia de *ACTN4* tienen un bajo promedio de vida, proteinuria grave y progresiva y desprendimiento de los procesos basales del podocito.⁵⁷ Por razones no aclaradas aún no se han encontrado alteraciones en otros tejidos, señalaban Deskalakis y Winn en 2006.⁵⁸

Se ha postulado que quizás las mutaciones alteren las características mecánicas del podocito glomerular, altere la interacción de alfa-actinina-4 con otras proteínas o altere la hemodinámica glomerular debido a la localización de alfa-actinina-4 en las paredes de los vasos sanguíneos.⁵⁶

MUTACIONES EN *TRPC6*

Otra GFS familiar es producida por una mutación en *TRPC6* (del inglés *transient receptor potential cation channel 6*).⁵⁸ El gen se localiza en 11q21-22.⁵⁵ En las familias estudiadas las manifestaciones clínicas de los afectados se presentan en la tercera o cuarta década de la vida con una proteinuria grave y el 60 % de estos pacientes progresan a la IRCt en un período de 10 años.⁶⁰ Reiser y cols.⁶¹ encontraron mutaciones en *TRPC6* en 5 familias, 2 de las cuales tenían asociado un aumento del flujo de calcio, lo que sugiere para algunos autores que existen múltiples mecanismos que involucran las anomalías de *TRPC6* y que producen alteraciones en este canal, o una alterada interacción entre otras proteínas del diafragma de hendidura, por lo que consideran que la exploración de sus interacciones con otras causas conocidas de glomeruloesclerosis focal segmentaria hereditaria, necesitan futuros estudios.⁶¹

Santín y otros⁶² refieren el reporte con anterioridad de seis familias con inicio de SN en edad adulta (17-57 años) con una forma autosómico dominante de GFS

producida por mutaciones en *TRPC6*. Ellos estudian 130 pacientes con GFS de 115 familias no relacionadas con mutación en *TRPC6*, reportan una niña de 7 años de edad con respuesta parcial a los inmunosupresores (ciclosporina A y mofetil micofenolato) y destacan que es el primer caso que se reporta de esta forma de GFS en niños.

MUTACIONES EN *CD2AP*

Los informes de mutaciones en *CD2AP* son escasos y se ha sugerido que existen otras causas congénitas de SNCR que no están identificadas.⁶³ *CD2AP* es una proteína crucial para la estructura y función del diafragma de hendidura y se ha sugerido que su mutación modifica la composición de este diafragma produciendo la proteinuria y el SN.⁶⁴ Los defectos en este filtro o barrera de filtración producen proteinuria y síndrome nefrótico.⁶⁵ Por la función de *CD2AP* sus alteraciones por mutación u otras causas producirán proteinuria, pero es necesario seguir investigando para poder arribar a conclusiones más acabadas.

NUEVOS INFORMES

Recientemente se ha descrito una GFS en una niña, asociada a otras anomalías en la que se demostró una duplicación en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. Esta niña además presentaba sordera sensorineural bilateral, calcificaciones de ganglios basales y retinopatía bilateral similar a la que se presenta en la enfermedad de Coats. Los autores señalan que esta asociación no se había descrito con anterioridad y que se añade al creciente número de asociaciones genéticas con SN corticorresistente y lesión de GFS.⁶⁶

CONSIDERACIONES FINALES

Después de este breve análisis de las distintas variantes de SN que se producen por mutaciones genéticas, es necesario expresar algunos criterios que consideramos muy importantes y se hacen necesarios en la actualidad.

La lesión de GFS es una causa histológica muy frecuente de insuficiencia renal en el niño y menos frecuente en el adulto, pero tiene 4 subtipos: idiopático o esporádico, secundario, familiar y asociado a síndromes congénitos.¹¹

Se ha observado que esta lesión como tal tiene un porcentaje muy alto de resistencia a los esteroides en niños con SN supuestamente idiopático.^{67,68} Los subtipos secundarios y asociados a síndromes congénitos son fáciles de identificar, pero la es más difícil de establecer diferenciación entre una forma idiopática y una familiar producida por una mutación genética. Por tal motivo, descartar o confirmar las formas producidas por mutaciones genéticas se hace imprescindible para el tratamiento médico correcto de estos pacientes, establecer el pronóstico, e incluso tenerlo en cuenta en la selección de un donante vivo emparentado en caso de insuficiencia renal crónica terminal.¹¹

La EMD considerada desde el punto de vista histológico ha demostrado su resistencia a los esteroides e inmunosupresores, pero también se ha demostrado que puede ser producida por diferentes mutaciones genéticas. Partiendo desde el punto de vista histopatológico y considerando que solo era producida por mutaciones en *WT1*, se clasificó en 2 grupos: una forma aislada y una sindrómica asociada al SDD.²⁵ No obstante, se ha demostrado que esta lesión está presente en el SP,^{21,31,32} y en otras mutaciones,²⁴ por lo que se propone incluir al SP en la forma sindrómica de la lesión.

Cuando estemos en presencia de un síndrome nefrótico congénito hay que pensar en la posibilidad de un tipo finés, pero también en un SP, por lo que debemos buscar las anomalías oculares, sobre todo la microcoria, y de una glomeruloesclerosis focal segmentaria por mutaciones de *NPHS2*. Si se acompaña de anomalías genitales, debe confirmarse la probabilidad de un SDD. Si en este SNC existe disminución de la circunferencia cefálica o se presenta retraso psicomotor con deterioro neurológico acelerado, tenemos que plantear un SGM.

Aunque no se ha demostrado el gen o genes involucrados en la producción de un síndrome nefrótico con lesión mínima y buena respuesta a los esteroides hereditario, existen suficientes evidencias para plantear esta variedad,⁴⁸⁻⁵¹ por lo que es necesario proseguir las investigaciones en este sentido. Es necesario poder establecer con certeza la causa de una lesión histológica para poder tratarla adecuadamente.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. *Norma de León Ojeda*, Especialista de II Grado en Genética Clínica y Profesora Auxiliar de la Universidad Médica de La Habana, la revisión de este manuscrito y sus sugerencias y recomendaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol.* 1993;7:347-53.
2. 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*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*). *Pediatrics.* 2007;119:2907-e19.
3. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, Hinkes BG, Hoskins BE, Ozaltin F, *et al.* Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. *Kidney Int.* 2006;70:100812.
4. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, *et al.* Positionally cloned gene for a novel glomerular protein nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell.* 1998;1:275-82.
5. Niaudet P. Genetics forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1313-18.

6. Kestila M, Mannikko H, Holmberg C, Cyapay C, Weissenbach J, Savolainen ER, *et al.* Congenital nephrotic syndrome of the Finish type maps to the long arm of chromosome 19. *Am J Hum Genet.* 1994;54:757-64.
7. Wiggelinkhuisen J, Melson MM, Berger GBM, Kaschula ROC. Alphafetoprotein in the antenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1976;89:452-55.
8. Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, Vernier RC. Congenital nephrotic syndrome: The evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr.* 1984;105:548-57.
9. Mucha B, Ozaltin P, Hinkes BG, Hasselbacher K, Ruf RG, Schultheiss M, *et al.* Mutations in the Wilms' tumor 1 genes cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Res.* 2006;59:523-31.
10. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, Nguyen T, Yao J, Schwummer 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.
11. 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.
12. Höcker B, Knüppel T, Walldher R, Schaefer T, Weber S, Tönshoff B. Recurrence of proteinuria 10 years post-trasplant in NPHS2-associated focal segmental glomerulosclerosis after conversion from cyclosporine A to sirolimus. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1476-79.
13. Boute N, Gribouval O, Roselli 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.
14. Ruff RG, Lichtenberger A, Karle SM, Hass HP, 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.
15. Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, Cabanis M, 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 computerized mutations database. *Am J Hum Genet.* 1998;82:824-33.
16. Ito S, Ikeda M, Kikuchi H, Hata J, Honda M, Isolated diffuse mesangial sclerosis and Wilms tumor suppressor gene. *J Pediatr.* 2001;138:425-27.
17. Santos F, Makker SP. Nephrotic syndrome in the first year of life. En Zelokovic I, Eisenstein I (Eds). *Practical Algorithms in Pediatric Nephrology.* Basel: Karger; 2008. Pp. 12-3.
18. Denys P, Malvaux P, van den Berghe H, Tanghe W, Proesmans W. Association d'un syndrome anatomoclinique de pseudohermaphrodisme masculine, d'une tumeur de Wilms, d'une nephropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pediatr.* 1967;24:729-39.

19. 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.
20. Barratt TM, Congenital nephrotic syndrome. En: Davidson AN, Cameron JS, Grünfeld P-J, Keer DNS, Eberhard R, Winearls CG, (Eds). *Oxford Nephrology Clinic.* [CD-ROM]. UK: Oxford University Press; 1999.
21. Pierson M, Cordier J, Hervouet F, Rauber G. Une curieuse association malformative congénitale et familiale atteignant l'oeil et le rein. *J Gent Hum.* 1963;12:184-213.
22. Frasier D, Bashore RA, Mosier HD. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins. *J Pediatr.* 1964;84:740-45.
23. 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.
24. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SE, Liu J, *et al.* Mutations in PCLE1 are the major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1291-97.
25. Schumacher V, Schäfer K, Wühl E, Altroge H, Bonzel K-E, Guschman M, *et al.* Spectrum of early-onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutation. *Kidney Int.* 1998;53:1594-600.
26. Paitchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, *et al.* The candidate Wilms tumor genes involved in genitourinary development. *Nature.* 1990;346:194-97.
27. Bache M, Dheu C, Doray B, Fothergill H, Soskin S, Paris F, *et al.* Frasier syndrome: A potential cause of end-stage renal failure in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:549-52.
28. Onyemekeihia R, Oviasu E, Twenty-eight-year-old female with primary amenorrhea and chronic renal failure: A case of Frasier syndrome. *J Natl Med Assoc.* 2004;26:256-58.
29. Demmer L, Primack W, Loik V, Brown R, Therville N, McRireavy K. Frasier syndrome: A case of focal segmental glomerulosclerosis in a 46,XX female. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2215-18.
30. Barbosa A, Hadjiathanasiou C, Theodoridis D, Papathansiou A, Tar A, Merksz M, *et al.* The same mutation affecting the splicing of WT1 gene is present on Frasier syndrome patients with or without Wilms' tumor. *Hum Mut.* 1999;13:146-53 (citado en 29).
31. Zenker M, Tralan 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.* 2004;130A:138-45.
32. Mark K, Reis A, Zenker M. Prenatal findings in four consecutive pregnancies with fetal Pierson syndrome, a newly defined congenital nephrosis syndrome. *Prent Diagn.* 2006;36:262-66.

33. Zurowska A, Zaluska-Leshiewska I, Zenker M. LAMB2 gene mutation as a cause of congenital nephrotic syndrome with distinct eye abnormalities and hypotonia. *Przegl Lek.* 2006; 3: 37-9.
34. Hunter DD, Shah V, Merlie JP, Sanes JR. A laminin-like adhesive protein concentrated in the synaptic cleft of the neuromuscular junction. *Nature.* 1989; 338: 229-34.
35. Hunter DD, Linas R, Ard M, Merlie JP, Sanes JR. Expression of a s-laminin in the developing rat nervous system. *J Comp Neurol.* 1992; 323: 238-51.
36. Matejas V, Al-Gazali L, Amirlak I, Zenker M. A syndrome comprising childhood-onset glomerular kidney disease and ocular abnormalities with progressive childhood-onset caused by mutated LAMB2. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 328-36.
37. Wühl E, Kogan J, Zurowska A, Matejas V, Vandevoorde RG, Aigner T, *et al.* Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet.* 2007; 145A: 311-19.
38. VanDeVoorde R, Witte D, Kogan J, Goebel J. Pierson syndrome: A novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2006; 118: 501-5.
39. Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet.* 1968; 5: 319-21.
40. Srivastava T, Whiting JM, Garola RE, Dasouki MJ, Ruotsalainen V, Tryggvason K, *et al.* Podocyte proteins in Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 1022-9.
41. Kuzcharczuk K, de Giorgi AM, Golden J, Zucharowicz L, van del Howel LP, Kaplan BS. Additional findings in Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 406-9.
42. Akhtar N, Kiran S, Hafeez I. Galloway-Mowat syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18: 520-1.
43. Yalçım kaya F, Tümer N, Ekim M, Kuyucu S, Çakar N, Ensari C. Congenital microcephaly and infantile nephrotic syndrome - A case report. *Pediatr Nephrol.* 1994; 8: 72-3.
44. Mildemberger E, Lennert T, Kunze J, Jande K, Waldherr R, Versmold H. Diffuse mesangial sclerosis. Association with unreported anomalies and placental enlargement. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 1301-3.
45. Shapiro LA, Duncan PA, Fransworth PB, Lefkowitz M. Congenital microcephaly, hiatus hernia and nephrotic syndrome. *Birth Defects.* 1976; 12: 275-8.
46. White RHR. The familial nephrotic syndrome: A European survey. *Clin Nephrol.* 1973; 1: 215-19.
47. Durán Álvarez S. ¿Existe un síndrome nefrótico corticosensible con lesión mínima hereditario? *Rev Cubana Pediatr [en línea].* 2008; 80(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es

48. 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.
49. Ruf RG, Fuchshuber A, Karle SM, Lemainque A, Huck K, Wienker T, *et al.* Identification of the first gene locus (SSNS1) for steroid-sensitive nephrotic syndrome on chromosome 2p. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 1897-900.
50. Landau D, Oved T, Geiger D, Abizov L, Shalev A, Parvri R. Familial steroid-sensitive nephrotic syndrome in Southern Israel. Clinic and genetic observations. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 661-64.
51. Durán Álvarez S, Valdés Mesa M, García Martínez DA, Campañá Cobas NG, Hernández Hernández JS. Síndrome nefrótico familiar. *Rev Cubana Pediatr [en línea]* 2007; 79(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
52. Srivastava T, Simon CD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 13-8.
53. Conlon PJ, Lynn K, Winn MP, Quarles LD, Bembe MC, Pericak-Veale M, *et al.* Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1999; 56: 1863-71.
54. Lowik MM, Groenen PJ, Levtschenko EM, Monnes LA, van den Heuvel LP. Molecular genetic analysis of podocytes genes in focal segmental glomerulosclerosis. A review. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 1291-304.
55. 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: 282-86.
56. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, *et al.* Mutations in ACTN4 encoding alpha-actinin-4, cause familial segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2000; 24: 251-6.
57. Kos C, Le TC, Sinha S, Henderson JM, Kim SR, Sugimoto H, *et al.* Mice deficient in alpha-actinin 4 have a severe glomerular disease. *J Clin Invest.* 2006; 111: 683-90.
58. Daskalakis N, Winn MP. Focal segmental glomerulosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63: 2506-11.
59. Winn MP, Conlon PI, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, *et al.* A mutation in TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science.* 2005; 308: 1801-4.
60. Winn MP, Conlon PI, Lynn KL, Howell DN, Scotterbeck BD, Smith AH, *et al.* Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics.* 1999; 58: 113-20.

61. Reiser J, Polu KR, Molier CC, Kenian 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.
62. Santín S, Ars E, Rossetti S, Salido E, Silva I, García-Maset R, *et al.* TRCP6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomeruloesclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3089-96.
63. Benoit G, Machuca E, Nevo F, Gribouval O, Lepage D, Antignac C. Analysis of recessive CD2AP and ACTN4 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:445-51.
64. Gigante M, Pontrelli P, Montemurino E, Roca L, Ancella F, Penza R, *et al.* CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplat.* 2009;24:1858-64.
65. Jalanko H, Patrakka J, Tryggvason K, Holmberg C. Genetic kidney disease disclose the pathogenesis of proteinuria. *Ann Med.* 2001;33:126-33.
66. Reynolds BC, Lemmers RS, Tolmie J, Howatson AC, Hughes DA. Focal segmental glomerulosclerosis, Coats-like retinopathy, sensorineural deafness and chromosome 4 duplication. A new association. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1551-54.
67. Durán Álvarez S, Aguilar Valdés J, Cubero Menéndez O, Chong López A. Síndrome nefrótico idiopático con glomeruloesclerosis focal. Evolución y pronóstico. *Rev Cubana Pediatr.* 1979;51:203-13.
68. Durán Álvarez S, Valdés Mesa M. Respuesta a los esteroides en el síndrome nefrótico idiopático. *Rev Cubana Pediatr.* 1999;71:222-7.

Recibido: 19 de octubre de 2010.

Aprobado: 11 de noviembre de 2010.

Sandalio Durán Álvarez. Servicio de Nefrología, Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». San Francisco 10112, Altahabana. La Habana, Cuba. CP. 10800.
Correo electrónico: sduran@infomed.sld.cu