

De lo simple a lo complejo en el síndrome nefrótico

From the simple thing to the complex thing in the nephrotic syndrome

Dr. Sandalio Durán Álvarez

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

Hasta hace poco tiempo, en que comenzaron a diagnosticarse los casos hereditarios de comienzo tardío, era muy simple el diagnóstico y tratamiento del síndrome nefrótico llamado idiopático del niño. Solo interesaba saber si respondía o no al tratamiento con esteroides; en los que no respondían, rápidamente se utilizaba un agente alquilante o un inhibidor de la calcineurina, después de realizarse una biopsia renal para hacer una clasificación histoinmunopatológica. Si el paciente tenía recaídas frecuentes o era un corticodependiente con toxicidad esteroidea, se utilizaban los inmunosupresores sin la realización de la biopsia renal por la mayoría de los autores. Si se decidía utilizar un inhibidor de la calcineurina, por lo general se realizaba biopsia renal antes del tratamiento, en el supuesto de que se trataba de una lesión mínima, cuestión que casi siempre es cierta. Aunque los pacientes corticodependientes crean gran ansiedad familiar y pueden producir incertidumbre médica, el verdadero problema son aquellos pacientes que no responden al tratamiento esteroideo, ya que entre el 30 y 50 % evolucionan a la insuficiencia renal crónica.¹

La evolución de la Genética Clínica y la Biología Molecular ha demostrado que algunos síndromes nefróticos que se consideraban idiopáticos, tienen una causa hereditaria, y que en estos casos, el esquema de tratamiento utilizado no es efectivo, y hasta pudiera resultar perjudicial.

Algunos estudios han revelado que las mutaciones de algunos genes que codifican proteínas podocitarias pueden producir la enfermedad, con diferente respuesta al tratamiento y evolución a largo plazo, y ha surgido el concepto de podocitopatías, que

incluyen la enfermedad por cambios mínimos, la glomeruloesclerosis focal segmentaria, la esclerosis mesangial difusa y la glomerulopatía colapsante.²

La mayoría de los síndromes nefróticos hereditarios, o de transmisión genética en el niño son causados por mutaciones en 4 genes: NPHS1, NPHS2, WT1 y LAMB2.

Las mutaciones en el gen NPHS1 -que codifica la nefrina- conducen al síndrome nefrótico congénito tipo finés, con habitual resistencia a los esteroides e inmunosupresores, con buena evolución si se logra el trasplante renal, aunque se ha señalado la recurrencia de la proteinuria en 20-25 % de los casos aproximadamente.³

Las mutaciones en el gen NPHS2 -que codifica la podocina- producen un síndrome nefrótico autosómico recesivo, resistente a los esteroides y glomeruloesclerosis focal segmentaria en el estudio histopatológico con mutaciones homocigóticas o combinación heterocigótica, y tienen poco riesgo de recurrencia tras el trasplante renal (solo 8 %, en comparación con 35 % de pacientes sin mutación en NPHS2).³ Existen formas autosómicas dominantes de mutaciones en este gen, que por lo general se presentan en el adulto, pero pueden manifestarse en la adolescencia.

Las mutaciones del gen WT1 pueden provocar 3 tipos de glomerulopatías: síndrome de Denys-Drash, esclerosis mesangial aislada con síndrome nefrótico y glomeruloesclerosis focal segmentaria (síndrome de Frasier). En los niños con síndrome de Denys-Drash, por sus anomalías en genitales externos, y en los que tienen esclerosis mesangial difusa con síndrome nefrótico, con la biopsia renal se establece el diagnóstico con cierta facilidad, pero el síndrome de Frasier (mutación del gen WT1 con glomeruloesclerosis focal segmentaria), es difícil de diagnosticar en muchas ocasiones. El gen supresor del tumor de Wilms codifica una proteína que no solo actúa como un supresor tumoral, sino que es esencial para la gonadogénesis y nefrogénesis normal y el desarrollo del tracto urinario.⁴ La haploinsuficiencia de WT1 puede ser responsable del desarrollo de glomeruloesclerosis focal.⁵

El síndrome de Frasier 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. Progresiva a la insuficiencia renal crónica más lentamente que el síndrome de Denys-Drash, los pacientes tienen genitales externos femeninos, y es, generalmente, la evaluación de una amenorrea primaria, asociada a proteinuria o insuficiencia renal crónica en el adulto, lo que conduce al diagnóstico.⁶ En todo paciente pediátrico con genitales externos femeninos y síndrome nefrótico resistente a los esteroides, sobre todo si en la biopsia renal se encuentra una glomeruloesclerosis focal segmentaria, debe hacerse estudio de la cromatina sexual para descartar esta posibilidad.

Las mutaciones del gen LAMB2, que codifica la beta-2-laminina, un componente de la membrana basal glomerular y de otras membranas -y es esencial para la arquitectura y estabilidad de los procesos basales del podocito- producen el síndrome de Pierson. Este síndrome tiene una herencia autosómica recesiva, esclerosis mesangial difusa como lesión glomerular, distintas anomalías oculares y retraso motor y mental.⁷ El espectro de las mutaciones de LAMB2 es amplio, y se ha demostrado que los que sobreviven el primer año desarrollan alteraciones neurológicas severas y ceguera, aunque las manifestaciones neurológicas pueden aparecer antes del año de edad.⁸

En 1968, *Galloway* y *Mowat*⁹ reportaron 2 hermanos que presentaban síndrome nefrótico de comienzo precoz, microcefalia y hernia hiatal. Este síndrome de comienzo precoz (desde el nacimiento hasta los 34 meses), se ha reportado posteriormente con distintos tipos de lesión glomerular, pero no se ha demostrado la mutación genética que lo produce, su herencia es autosómica recesiva, sin respuesta terapéutica y es un síndrome letal. Actualmente se conoce como síndrome de Galloway-Mowat.

Existen, además, 3 loci conectados con las formas autosómicas dominantes de glomeruloesclerosis focal segmentaria: el gen alfa-actinina-4 (ACTN4), el *transient receptor potential channel 6* (TRPC6) y el *CD2-associated protein* (CD2AP), que difieren de la forma recesiva por el inicio tardío y un curso más lentamente progresivo de la enfermedad.

Las mutaciones del ACTN4 provocan una forma de glomeruloesclerosis focal segmentaria con transmisión autosómica recesiva, que no se manifiesta hasta la adultez, con severidad y evolución variables a la insuficiencia renal crónica, sin respuesta a los tratamientos habituales. Las mutaciones en el TRPC6 producen una glomeruloesclerosis focal segmentaria familiar que no se manifiesta hasta la tercera o cuarta décadas de la vida, con proteinuria severa y alto porcentaje de insuficiencia renal crónica a los 10 años de haberse manifestado. Las mutaciones de CD2AP, proteína crucial para la estructura del diafragma de hendidura, también producen proteinuria y síndrome nefrótico.

Aunque estos son los más frecuentes, la glomeruloesclerosis focal segmentaria está relacionada con mutaciones en más de 20 genes.²

El objetivo principal en el tratamiento de un síndrome nefrótico es eliminar la proteinuria, ya que se sabe que, independientemente de la lesión, el paciente que responde al tratamiento tiene un mejor pronóstico,² pero con el arsenal terapéutico de que disponemos en la actualidad muchas veces no lo logramos, sobre todo, en los pacientes que tienen como lesión de base una glomeruloesclerosis focal segmentaria, que puede ser producida por muchas causas diferentes. Sin embargo, es probable que cuando nuestros conocimientos de Biología Molecular avancen, el tratamiento pueda ser dirigido a la causa básica de la lesión de cada paciente,² y no a la imagen histopatológica sin conocer la causa que produjo la lesión y está provocando la proteinuria.

Recientemente se reportó un caso de un niño de 13 años con glomeruloesclerosis focal segmentaria recurrente después de trasplante renal, que no respondía a la terapéutica habitual y que necesitaba plasmaféresis todas las semanas. Después de 3 infusiones de células madre mesenquimales, el niño tiene una función renal estable, se ha registrado una reducción sérica mantenida de varios factores inflamatorios, y no ha necesitado más plasmaféresis para mantener la proteinuria bajo control. Señalan los autores que este alentador caso único permite identificar algunos marcadores putativos de eficacia, que pueden ser de interés en las enfermedades renales crónicas.¹⁰

En el futuro la terapéutica para la glomeruloesclerosis focal segmentaria debe dirigirse hacia la estabilización y protección del podocito, o en busca de las vías que promueven la proliferación podocitaria.

La glomerulopatía colapsante se define por los hallazgos morfológicos. En sus inicios la lesión se caracteriza por un colapso del ovillo glomerular, marcada hipertrofia e hiperplasia del podocito y enfermedad tubulointersticial grave. Con el progreso de la enfermedad también se observa esclerosis segmentaria o global del glomérulo, en asociación con lesiones colapsantes.¹¹ Su evolución a la insuficiencia renal es casi invariable, y alta recurrencia después del trasplante.¹² La terapéutica de la glomerulopatía colapsante debe tratar de inducir y mantener la diferenciación podocitaria, o reducir el índice de proliferación.²

El reto actual es tratar de producir los medicamentos que sean capaces de lograr estos objetivos, con los cuales debe mejorar el pronóstico de estas dos podocitopatías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar Kitsu MA, Zepeda Martínez CC, Ibarra Cazares MP, Sánchez Barbosa JL, Luna Sánchez RA, Mendoza Guevara ML, et al. Síndrome nefrótico corticorresistente: 15 años de experiencia en el Hospital Pediátrico Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Bol Med Hosp Inf Méx.* 2012;69:411-7.
2. Schnaper HW, Kopp JB, Barisoni L. A classification for primary podocyte disorders. *Arch Lat Nefr Ped.* 2012;12:51-60.
3. Obeidová H, Merta M, Reiterová J, Maixuerová D, Stekrová J, Reysavá R, et al. Genetic basis of nephrotic syndrome. *Review Prague Med Rep.* 2006;107:5-16
4. Zhu C, Zhao F, Zhang W, Wu H, Chen Y, Ding G. A familial WT1 mutation association with complete Denys-Drash syndrome. *Eur J Pediatr.* 2013;172:1357-62.
5. Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanashi K, Matsuoka K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics.* 2012;129:e1621-5.
6. 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;26:256-8.
7. 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.
8. VanDeVoorde R, White D, Kogan J, Goebel J. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2006;118:501-5.
9. Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet.* 1968;5:319-21.
10. Belingheri M, Lazzari L, Parazzi V, Groppali E, Biaggi E, Gaipa G, et al. Allogenic mesenchymal stem cell infusion for the stabilization of focal segmental glomerulosclerosis. *Biologicals.* 2013;41:439-45.

11. Mubarak M. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis: current concepts. *World J Nephrol.* 2012; 1: 35-42.

12. Said JC, Letelier LM, González A, Escobillana C, Pisano R. Glomerulopatía colapsante. *Rev Med Chil.* 2012; 140: 1342-6.

Recibido: 23 de enero de 2014.

Aprobado: 30 de enero de 2014.

Sandalio Durán Álvarez. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". San Francisco No. 10 112, Reparto Altahabana, municipio Boyeros. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: sduran@infomed.sld.cu