

Sindromul nefrotic infantil – provocări de diagnostic și management

Cornel Aldea¹, Teodora Munteanu¹, Dan Delean¹, Bogdan Bulată¹, Adriana Bungardi¹,
Sorin Man², Mihai Gafencu³, Carmen Duicu⁴

¹Clinica Pediatrie II, Compartimentul de Nefrologie Pediatrică și Dializă, SCUC, Cluj-Napoca, România

²Clinica Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”,
SCUC, Cluj-Napoca, România

³SCUC „Louis Țurcanu”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România

⁴Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie, Tîrgu Mureș, România

REZUMAT

Sindromul nefrotic infantil este caracterizat de proteinurie ($> 40 \text{ mg/m}^2$), hipoalbuminemie (2,5 mg/dl) și edeme cu debut între 4 și 12 luni. Copiii cu sindrom nefrotic infantil nu prezintă simptomatologie la naștere, proteinuria apare ulterior, este tipic mai puțin severă decât în sindromul nefrotic de tip finlandez și crește progresiv în primul sau al doilea an. Din punctul de vedere al etiologiei, sindromul nefrotic poate fi idiopatic, genetic sau secundar. Examenul histopatologic nu mai este considerat criteriu cheie în diagnosticul și prognosticul sindromului nefrotic corticorezistent la copii, având valoare limitată în delimitarea formelor genetice de alte etiologii. Podocitopatiile genetice au schimbat modul de abordare al diagnosticului, tratamentului și prognosticului copiilor cu debut precoce al sindromului nefrotic corticorezistent. Deciziile terapeutice sunt luate în funcție de etiologie.

Cuvinte cheie: sindrom nefrotic infantil, determinism genetic, podocitopatii genetice

INTRODUCERE

Sindromul nefrotic infantil este caracterizat de proteinurie ($> 40 \text{ mg/m}^2$), hipoalbuminemie (2,5 mg/dl) și edeme cu debut între 4 și 12 luni. Majoritatea cazurilor cu debut la această vârstă au un determinism genetic al afectării renale și prognostic rezervat.

Sindromul nefrotic cu debut după vârsta de 1 an este denumit sindrom nefrotic al copilului, iar cel cu debut precoce, este considerat congenital în primele 3 luni (1).

Din punctul de vedere al etiologiei, sindromul nefrotic poate fi idiopatic, genetic sau secundar (cauze autoimune, toxice, medicamentoase sau infecțioase).

Conform datelor din registrul internațional de boli renale rare (PodoNet), care cuprinde 1.665 de

pacienți a 67 de centre din 21 de țări, Trautmann et al. au identificat debutul sindromului nefrotic corticorezistent în primii 5 ani de viață la 67% din totalul pacienților. Dintre aceștia, 7% au fost încadrați ca sindrom nefrotic infantil cu debut precoce (17).

FIZIOPATOLOGIE ȘI GENETICĂ

Registrul PodoNet a identificat o relație de inversă proporționalitate între determinismul genetic și vârsta de debut, incidența mutațiilor patologice scăzând de la 69,4% în sindromul nefrotic congenital și 49,7% în cel infantil la numai 15-16% la școlari și adolescenți (17).

În cele mai multe cazuri, proteinuria este determinată de afectarea componentelor barierei de filtrare glomerulară, compusă din endoteliul capilar, membrana bazală și celulele epiteliale (care prezin-

Corresponding author:

Șef Lucr. Dr. Cornel Aldea

E-mail: cornelaldea65@yahoo.com

Article History:

Received: 2 March 2018

Accepted: 16 March 2018

tă prelungiri similare unor pseudopode numite podocite) (2). Proteinuria este înalt selectivă la debut, iar hematuria este rar întâlnită ca dovadă a absenței inflamației la nivelul glomerulilor.

Componentele principale ale fantei de filtrare sunt nefrina, codificată de gena *NPHS1*, și podocina (o proteină care interacționează cu nefrina), codificată de gena *NPHS2*.

Clasic, mutațiile care afectează gena *NPHS1* determină apariția sindromului nefrotic congenital de tip finlandez (CNF) în primele 3 luni (3), în timp ce mutațiile genei *NPHS2* sunt responsabile de glomeruloscleroza focal segmentară (GSFS), cu debut ulterior.

Până în prezent, au fost identificate aproape 100 de mutații ale genei *NPHS1* (4), incidența acestora fiind de aproximativ 98% în Finlanda și 39-80% în afara acestei țări (39% în Europa) (5).

Mutațiile heterozigote compuse ale genei *NPHS1* sunt responsabile de debutul tardiv al sindromului nefrotic (media de vârstă este 3 ani, între 6 luni și 8 ani) (6).

Mutații în gena *NPHS2* au fost identificate însă la copiii cu sindrom nefrotic congenital, iar mutații în gena *NPHS1* au fost descrise în câteva cazuri de sindrom nefrotic infantil și chiar într-un caz cu debut la adult, lărgindu-se astfel spectrul fenotipic al afecțiunilor renale determinate de mutațiile genei *NPHS1* (6).

Mai puțin frecvente, însă responsabile de sindromul nefrotic cu debut precoce (congenital și infantil), sunt, de asemenea, și mutațiile genelor *WT1*, *PLCE1*, *LAMB2*, *NPHS2I*, *TRPC6* sau *LMX1B*. Mutația genei *WT1*, genă care codifică un factor de transcripție tumorală (o proteină responsabilă de dezvoltarea rinichilor și gonadelor), este întâlnită în sindromul Denys-Drash, mutația genei *LAMB2* care codifică beta-2laminina (componentă a membranei bazale) este implicată în sindromul Pierson cu scleroză mezangială difuză, mutația genei *NPHS3* (*PLCE1*) care codifică fosfolipaza C epsilon (o proteină de semnal din familia receptorilor cuplați cu proteina G) este întâlnită în sindromul nefrotic cu debut precoce, iar mutația genei *TRPC6*, care codifică un receptor tranzitor al canalului ionic, este incriminată în apariția GSFS cu debut tardiv (de tip adult), iar mutația în gena *LMX1B* în sindromul Nail-Patella (7,8).

Până în prezent, 45 de gene cu transmitere autozomal dominantă sau recesivă au fost identificate în sindromul nefrotic corticorezistent și/sau ereditar. Genele podocitare explică doar 20-30% dintre cazurile ereditare de sindrom nefrotic. Deși se corelează cu doar 10-20% dintre cazurile sporadice, ele

explică cazurile familiale și cele de sindrom nefrotic infantil în proporție de 57% până la 100% (9). În afară de nefrină, au fost identificate și alte proteine podocitare cum ar fi Neph1, Neph2, FAT1, FAT2 și dendrina. Ele se asociază extracelular și interacționează cu proteine adaptoare localizate în citosolul podocitelor: podocina, CD2AP, ZO-1, CASK și MAGI-1 (10).

MAGI2 interacționează cu nefrina și reglează dinamica fantelor diafragmatice și citoscheletul podocitelor. Mutațiile patogene ale guanilatkinazei *MAGI2* (MAG, WW și PDZ domain-containing 2) au fost raportate de Bierzynska et al. într-o cohortă de pacienți cu sindrom nefrotic corticorezistent congenital și infantil (11).

În sindromul nefrotic cu debut precoce, au fost descrise și mutații ale genelor implicate în biosinteza coenzimei Q10 (*COQ2*, *PDSS2*, *COQ6*, *ADCK4*). Toate cazurile în care s-au identificat mutații ale genei *CoQ2* au prezentat manifestări în primul an de viață (12).

Examenul histopatologic nu mai este considerat criteriu cheie în diagnosticul și prognosticul sindromului nefrotic corticorezistent la copii, având valoare limitată în delimitarea formelor genetice de alte etiologii. Cele mai întâlnite entități histopatologice de afectare glomerulară în lotul PodoNet au fost glomeruloscleroza focală și segmentară GSFS (56%), nefropatia cu leziuni minime (21%) și glomerulonefrita mezangioproliferativă (12%) (17).

Asocierile histopatologice cu mutații patologice specifice se limitează la scleroza mezangială difuză pentru nefropatiile asociate mutațiilor în gene *WT1* și *PLCE1* și dilatăriile microchistice ale tubilor contorți proximali în sindromul nefrotic infantil de tip finlandez (21).

ASPECTE CLINICE

Mutații ale diferitelor gene precum și mutații diferite ale aceleași gene se manifestă cu sindrom nefrotic cu debut la diferite vârste (13). Mutațiile genelor implicate în sindromul nefrotic se corelează cu variabilitate fenotipică semnificativă. Mutațiile recesive ale *NPHS1*, *NPHS2*, *LAMB2* și *PLCE1* determină manifestări clinice severe ale sindromului nefrotic cu debut precoce. Sindromul nefrotic cu transmitere autozomal dominantă este rar și este întâlnit mai ales în formele juvenile și la adulții cu sindrom nefrotic familial (14).

Copiii cu sindrom nefrotic infantil nu prezintă simptomatologie la naștere, proteinuria apare ulterior, este tipic mai puțin severă decât în sindromul

nefrotic de tip finlandez și crește progresiv în primul sau al doilea an. Debutul este prin sindrom edematos (edeme declive albe, moi, pufoase, cu semnul godeului pozitiv), precedat adesea de o infecție acută de căi respiratorii superioare sau o înțepătură de insectă. Edemele cresc progresiv și devin manifeste clinic când retenția de fluide depășește 3-5% din greutatea corporală inițială. Statusul nutrițional și creșterea ponderală sunt afectate și pacienții prezintă susceptibilitate crescută pentru infecții bacteriene (peritonită, infecții respiratorii) și complicații trombo-embolice în funcție de severitatea sindromului nefrotic. Din cauza pierderilor urinare ale proteinelor transportoare ale hormonilor tiroidieni, pacienții asociază frecvent și hipotirodism.

Sindromul nefrotic ereditar poate să prezinte manifestări extrarenale. Sindromul Pierson asociază sindrom nefrotic congenital, malformații oculare și simptome neurologice (hipotonie, retard psihomotor). Tumora Wilm's poate fi prima manifestare clinică a sindromului Denys Drash (caracterizat de triada: afectare renală progresivă, pseudohermafroditism și tumora Wilm's). Copiii cu mutații ale genei *LMX1B* se prezintă cu sindromul unghie-rotulă (Nail-Patella syndrome), mutațiile în gena *INF2* sunt întâlnite în boala Charcot-Marie-Tooth, iar gena *MYH9* prezintă mutații patogene în sindromul Sebastian, Epstein, Fechtner și May-Hegglin (15).

TRATAMENT

Deciziile terapeutice sunt luate în funcție de etiologie (17,18). Ținta terapeutică este obținerea și menținerea remisiunii complete pentru reducerea complicațiilor și prezervarea funcției renale.

Tratamentul conservator include dietă hiperproteică hiposodată, menținerea echilibrului hidroelectrolitic, substituție proteică, vitaminică, administrare de gama-globuline și hormoni tiroidieni, precum și profilaxia infecțiilor și a complicațiilor trombo-embolice.

Nefrectomia bilaterală trebuie luată în considerare în cursul progresiei sindromului nefrotic înainte de apariția insuficienței renale, pentru a preveni proteinuria masivă responsabilă de rata mare a complicațiilor și de retardul de creștere important al acestor copii. De asemenea, este importantă la pacienții cu scleroză difuză mezangială din cauza riscului dezvoltării tumorii Wilm's. O posibilă alternativă a nefrectomiei ar putea fi reducerea presiunii glomerulare prin asocierea inhibitorilor enzimici de conversie a angiotensinei cu indometacin, această asociere având rezultate bune în ceea ce

privește statusul nutrițional și scăderea proteinuriei inclusiv într-un caz de scleroză mezangială difuză (16).

Studiile au evidențiat rezultate la fel de bune ale inhibitorilor de calcineurină și rituximabului la pacienții cu sindrom nefrotic corticorezistent (remisie completă a proteinuriei în 40-50% dintre cazuri), însă pacienții cu mutații monogenice care afectează funcția și diferențierea podocitelor nu răspund la terapia imunosupresivă (un sfert până la o treime dintre sindroamele nefrotice corticorezistente izolate și sindromice) (17,18). Un pacient cu sindrom nefrotic corticorezistent cu o mutație homozigotă *ADCK4* a prezentat remisie parțială sub tratament substitutiv cu CoQ10 (15-30 mg/kg/zi) sugerând beneficiul ubiquinonei la acești copii (14).

Screening-ul pentru mutațiile genei *NPHS2* înaintea inițierii corticoterapiei la primul episod de sindrom nefrotic nu este justificat având în vedere că doar 5% din totalul sindroamelor nefrotice au un determinism genetic (85% dintre copiii cu sindrom nefrotic idiopatic sunt corticorezistenți și doar o treime din sindroamele nefrotice corticorezistente prezintă o mutație genetică patogenă) (19). Ordinea testării genetice este sugerată de probabilitatea implicării genetice, după cum urmează:

- vârsta de debut: screening-ul la copiii mari de 3 luni ar trebui să înceapă cu mutațiile genei *NPHS2*
- prezența anomaliilor extrarenale: în cazul afectării oculare, screening-ul pentru mutațiile *LAMB2* și screening-ul *WT1* pentru ambiguitate genitală
- tipul leziunilor histologice – screening-ul *WT1* sau *LAMB2* pentru scleroza mezangială difuză.

Un diagnostic genetic este clar superior unei clasificări histopatologice din punct de vedere predictiv al răspunsului și recurenței post-transplant la terapia imunosupresivă intensificată (17).

Unicul tratament curativ în cele mai multe cazuri de sindrom nefrotic infantil cauzat de defecte genetice al proteinelor podocitare rămâne transplantul renal. Recurența post-transplant a fost identificată în 4,5% dintre cazurile cu determinism genetic ale cohortei PodoNet (17). La majoritatea copiilor cu mutații homozigote ale genei *NPHS1* s-a evidențiat absența nefrinei – principala proteină podocitară. În aceste situații, s-a dovedit eficientă asocierea plasmaferezei cu ciclofosfamida și anticorpilor anti-CD20. Câțiva pacienți cu mutații în gena *NPHS2* au dezvoltat, de asemenea, proteinurie post-transplant cu un mecanism diferit încă neidentificat, infirmându-se prezența unor anticorpi

anti-podocină (20). Momentul inițierii terapiei de substituție renală nu influențează supraviețuirea și creșterea la copiii cu sindrom nefrotic congenital cauzat de mutații în NPHS1 (17).

DISCUȚII

Podocitopatiile genetice au schimbat modul de abordare al diagnosticului, tratamentului și prognosticului copiilor cu debut precoce al sindromului nefrotic corticorezistent. Deși analiza multiplelor gene implicate este costisitoare și necesită mult timp, identificarea mutațiilor patogene poate ajuta în evitarea efectelor adverse ale corticoterapiei și ale altor terapii imunosupresive.

Expresia fenotipică a mutațiilor genelor podocitare este mai variată decât s-a presupus inițial.

O abordare sistematică a pacienților cu sindrom nefrotic ereditar ar putea fi făcută ținând cont de vârsta de debut, modificările histopatologice, prezența malformațiilor extrarenale și moștenirea genetică familială (15). Deși majoritatea modificărilor histopatologice în formele genetice de sindrom

nefrotic sunt nespecifice, se evidențiază prevalența GSFS cu dificultăți de tratament, prognostic prost și adeseori progresie spre stadiul final de insuficiență renală.

Dintre cauzele non-genetice, o tot mai mare importanță se acordă posibilității existenței unui mecanism imuno-mediat, cauzat de prezența unui factor circulant încă neidentificat. Rămâne a se descoperi un al treilea (sau chiar a mai multor) mecanism implicat (22).

Un studiu recent a raportat 2 cazuri de sindrom nefrotic infantil cu remisie completă după infecția cu virusul Zyka. Poate fi întâmplător, dar, de asemenea, este posibil ca studiile ulterioare să identifice un efect pe sistemul imun celular (23).

Tratamentele adresate specific celulei țintă – podocitul, sunt la început de drum, dar prezintă implicații promițătoare în viitorul apropiat (22).

Conflictul de interes

Autorul (autorii) confirmă faptul că acest conținut al articolului nu are un conflict de interese.

Financial support: none declared