

# SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE DE ORIGEN GENÉTICO

## Introducción:

El Síndrome Nefrótico (SN) es la manifestación clínica de una lesión renal que altera la permeabilidad del riñón favoreciendo la pérdida de proteínas por la orina. Como consecuencia se produce pérdida urinaria de proteínas, descenso de la albúmina en la sangre y retención de sodio y agua con edemas. La sintomatología deriva de esta situación: edemas, aumento de colesterol, hipercoagulabilidad con riesgo de trombosis, susceptibilidad a infecciones, desnutrición y progresión a insuficiencia renal crónica especialmente en pacientes que no responden al tratamiento.

Constituye la enfermedad glomerular pediátrica más frecuente. Su incidencia en la población menor a 16 años es de 2-7 nuevos casos por 100.000 niños por año, siendo la prevalencia de 15 casos por 100.000 niños. La edad de aparición más frecuente es de 2-8 años con máxima incidencia entre los 3-5 años y es más frecuente en varones.

## SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORRESISTENTE DE ORIGEN GENÉTICO

- Etiopatogenia
- Síndrome nefrótico genético
  - Mutación en el gen *NPHS1*
  - Mutación en el gen *NPHS2*
  - Mutación en el gen *WT1*
  - Mutación en el gen *LAMB2*
  - Mutación en el gen *PLCE1*
  - SN por otras mutaciones genéticas
  - Formas esclerosis segmentaria
- Implicaciones terapéuticas
- Conclusiones



## Etiopatogenia

El SN se clasifica según la etiología en primario y secundario. Este último es debido a una enfermedad causal sistémica o infecciosa donde constituye una manifestación más en el contexto del cuadro clínico. Por el contrario, en el SN primario no se identifica ninguna enfermedad causal, él mismo es la única manifestación de enfermedad y se clasifica según la edad de la primera manifestación como congénito (primeros 3 meses de vida), infantil (de inicio entre los 3 y 12 meses de vida) e idiopático (a partir del año de vida). En el niño y menos frecuentemente en el adulto, se identifican diferentes formas genéticas de SN consecuencia de alteraciones en distintos genes responsables de la síntesis de las proteínas específicas implicadas en la integridad de la barrera de filtración glomerular renal (por donde atraviesa la sangre para convertirse en orina), que se manifiestan como un SN aislado o bien como parte de síndromes congénitos más complejos.

La importancia de diagnosticar e identificar las formas genéticas radica en que puede condicionar tanto el tratamiento como el pronóstico. El tratamiento fundamental del SN son los corticoides y en base a la respuesta se distinguen dos tipos clínicos: corticosensible (CS) y corticorresistente (CR). Esta clasificación condiciona la indicación de otros tratamientos inmunosupresores y representa un importante factor pronóstico.

La mayoría de pacientes con SN primario son CS y su evolución es favorable, pero un 15-20% son CR. Entre los pacientes CR que reciben un trasplante renal, la enfermedad recurre aproximadamente en 1/3 de ellos, lo que ha sugerido la existencia de factores circulantes responsables. En el SN de origen genético no responden al tratamiento pero no hay recurrencia tras el trasplante renal (por norma general).

## Síndrome nefrótico genético

Estudios recientes muestran que las mutaciones en 4 genes denominados gen de la nefrina (*NPHS1*), gen de la podocina (*NPHS2*), gen del tumor de Wilms (*WT1*) y de la laminina  $\beta 2$  (*LAMB2*) explican el 90% de los SN de comienzo en los 3 primeros meses de vida y 2/3 de los SN de comienzo entre los 4 y 12 meses de edad. También se han identificado recientemente otras mutaciones causantes de SN, como la mutación en el gen de la fosfolipasa C epsilon (*PLCE1*), del *TRPC6* y en la codificación de la proteína *CD2AP*.

### Mutación en el gen *NPHS1*:

- Codificador de nefrina, causa el llamado SN Congénito Tipo Finlandés, de herencia autosómica recesiva, común en población finlandesa, donde la incidencia es de 1 por 8.200 nacimientos, pero se da en todo el mundo. Se comporta como resistente a corticoides e inmunosupresores.

### Mutación del gen *NPHS2*:

- Codificador de podocina, causa un SN precoz aunque también se han descrito casos en adultos, con herencia autosómica recesiva, evolución a la insuficiencia renal y escasa incidencia de recidiva postrasplante. Se ha encontrado en el 40% de casos familiares y también en el 10-20% de SNCR esporádicos. No responden a tratamiento, aunque se refieren casos de remisión parcial con tratamiento inmunosupresor.

### Mutaciones en el gen *WT1*:

- Gen del tumor de Wilms, codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo renal y gonadal. Puede dar lugar a:

### Síndrome de Denys-Drash:

- Con herencia autosómica dominante con diferentes mutaciones distribuidas a lo largo del gen *WT1*. Caracterizado por la asociación de tumor de Wilms, pseudohermafroditismo masculino y SN CR.

### Síndrome de Frasier:

- Con herencia autosómica dominante con mutación en el exón 9 del gen *WT1*. Caracterizado por la asociación de gonadoblastoma, pseudohermafroditismo masculino, SNCR que se manifiesta en la 1ª década de la vida o incluso más tarde y progresa lentamente a la insuficiencia renal en la 2ª y 3ª década de la vida.

### Esclerosis mesangial difusa aislada:

- SN aislado, con lesión histológica de esclerosis mesangial difusa y presentación en los primeros 3 meses. Debe investigarse mutación del *WT1* en pacientes con SN CR y fenotipo femenino o masculino con anomalías genitales. Es necesario el despistaje de tumor de Wilms y genital.

### Mutaciones del gen *LAMB2*:

- Que codifica la proteína Laminina  $\beta 2$  de la membrana basal glomerular, causando el llamado **Síndrome de Pierson** de herencia autosómica recesiva, con proteinuria presente al nacimiento, rápida evolución a la insuficiencia renal y alteraciones oculares.

### Mutaciones en el gen *PLCE1* (*NPHS3*):

- Que codifica la fosfolipasa C epsilon. Condiciona un SN de comienzo en el primer año de vida, rápida evolución a la insuficiencia renal y herencia autosómica recesiva. La nefropatía no recidiva postrasplante.

### SN en el contexto de síndromes por otras mutaciones genéticas:

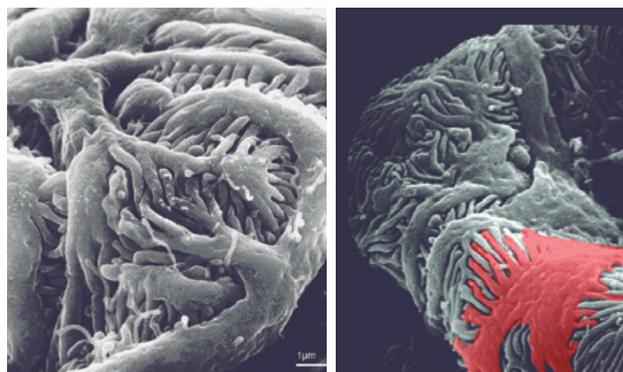
**Síndrome de Schimke.** Mutaciones en el gen *SMARCAL1* con herencia autosómica recesiva. El SN se asocia con un desorden multisistémico de displasia espondiloepifisaria, defecto inmunitario y complicaciones de procesos oclusivos vasculares e isquemia cerebral.

**Síndrome de Galloway.** SN de comienzo precoz asociado a microcefalia, anomalías cerebrales, retraso mental, hernia de hiato, dismorfia y talla corta.

**Síndrome de nail-patella.** Mutaciones en el gen *LMX1B*, de herencia autosómica dominante con SN y displasia esquelética y ungueal.

### Formas de Esclerosis Segmentaria Focal autosómicas dominantes:

- Grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por el inicio de proteinuria en la adolescencia o adulto joven y posterior fallo renal. Las tres más importantes son causadas por mutaciones en el gen codificador de la  $\alpha$  actinina 4 (*ACTN4*), el de la formina (*INF2*) en el gen de *TRCP6*. Otras mutaciones son ocasionalmente referidas con alteración en la proteína *CD2AP*.



Las fig. muestran podocitos "abrazando" vasos capilares renales. Estas estructuras son las dañadas en el síndrome nefrótico.

## Implicaciones terapéuticas

Actualmente el conocimiento de los mecanismos moleculares del SN hace imprescindible realizar estudio genético en todos los niños con SN de comienzo en los primeros 12 meses de vida y en todos los pacientes que no hayan respondido a corticoides, independientemente de la edad de presentación de la enfermedad.

La actitud terapéutica general ante todo paciente con SN y especialmente CR, sea genético o no, debe observar ciertas premisas fundamentales:



- Realizar un tratamiento de mantenimiento correcto: una adecuada nutrición con dieta hipercalórica, normoproteica e hiposódica. Prevenir infecciones con el cumplimiento del calendario vacunal general y antigripal, antivariola y antineumococo, evitando la vacunación bajo tratamiento con corticoides a dosis altas o medicación inmunosupresora. Extremar el cuidado y limpieza de la piel edematosa. Prevenir trombosis evitando inmovilizaciones prolongadas, punciones venosas repetidas y en casos de riesgo utilizar AAS o Heparina.
- Evitar y tratar complicaciones, con especial cuidado de los procesos infecciosos, trombóticos y situaciones agudas de edema pulmonar.
- Evitar la toxicidad de las medicaciones con un manejo juicioso de corticoides e inmunosupresores, diuréticos y perfusiones de albúmina IV.
- Realizar un tratamiento de renoprotección con el uso de hipolipemiantes, anti-proteinúricos y estricto control de la tensión arterial.
- Diagnóstico precoz de pacientes con evolución desfavorable a la Insuficiencia renal y Trasplante renal.



## Conclusiones

Los avances realizados en los últimos años en el campo de la investigación genética y en los nuevos fármacos han supuesto resultados muy positivos para estos pacientes. Lejos de constituir una enfermedad de origen desconocido y tratamiento empírico, el manejo terapéutico de los pacientes con SN genético y CR representa un cuidadoso equilibrio entre el beneficio y el riesgo terapéutico. Nos encontramos hoy al principio del camino que nos descubrirá las respuestas a nuestros interrogantes, posiblemente nuevas estrategias terapéuticas que supondrán mejores resultados y mejor calidad de vida.

