

Síndrome nefrótico corticorresistente y genético

El Síndrome Nefrótico es la manifestación clínica de una lesión renal que altera la permeabilidad de la pared capilar glomerular y promueve una elevada retención renal de sodio

CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA

El Síndrome Nefrótico (SN) es la manifestación clínica de una lesión renal que altera la permeabilidad de la pared capilar glomerular y promueve una elevada retención renal de sodio. Como consecuencia se produce pérdida urinaria de proteínas, descenso de la albúmina plasmática y retención de sodio y agua con edemas. La sintomatología deriva de esta situación y de las consecuencias que ella tiene en otros órganos y sistemas, así como de los mecanismos de compensación que puede inducir: edemas, alteraciones de la volemia, dislipemia, hipercoagulabilidad y riesgo de procesos trombóticos, susceptibilidad a infecciones, desnutrición y progresión a insuficiencia renal crónica especialmente en pacientes que no responden al tratamiento.

Constituye la glomerulopatía pediátrica más frecuente. Su incidencia en la pobla-

ción 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. Los casos registrados en el Hospital Infantil La Fe entre 1975-2007, en el Servicio de Nefrología superan los 400 pacientes.

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). Pero

actualmente esta clasificación se considera arbitraria, ya que en muchos de los SN de comienzo en edad inferior a 1 año, también en los niños de mayor edad y adultos jóvenes se puede identificar un origen genético, que puede manifestarse en un amplio rango de edad desde la vida fetal a la infancia y adolescencia e incluso en edad adulta. En el niño, 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, que se manifiestan como un SN aislado o bien como parte de síndromes congénitos más complejos.

La pared capilar glomerular se comporta como una verdadera barrera molecular impermeable a la mayoría de las proteínas plasmáticas que permite el paso de agua, iones y pequeñas moléculas de solutos. Está formada por 3 componentes: el endotelio, la membrana basal y los podocitos que delimitan entre ellos una hendidura llamada diafragma de filtración, que constituye la principal estructura responsable del paso de albúmina desde el capilar al espacio urinario, impidiendo en condiciones normales la pérdida de proteínas. Consta de una compleja estructura de proteínas responsables de su normal funcionamiento y codificadas de forma genética. La alteración de la barrera de filtración se produce por dos mecanismos principales: un trastorno electroquímico y una alteración funcional o estructural secundaria a fenómenos inflamatorios e inmunológicos (SN idiopático) o por mutaciones en los genes codificadores de dichas proteínas (SN genético). El primer mecanismo se considera un trastorno

del sistema inmunitario, en la que el riñón es el órgano diana. El proceso patológico es multifactorial con una activación del sistema inmunológico, la acción de un factor de permeabilidad glomerular, una disfunción de los diafragmas de filtración y de la membrana basal, una desestructuración de los podocitos y una estimulación de la reabsorción renal de sodio con un aumento de la permeabilidad endotelial que condiciona la retención de agua, sodio y el edema.

La importancia de diagnosticar e identificar las formas genéticas radica en que puede condicionar tanto la actitud terapéutica 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. El tratamiento con corticoides e inmunosupresores se fundamenta en su capacidad para interferir en los mecanismos inmunológicos y moleculares implicados en la patogenia inmunomediada del SN idiopático. Sin embargo el conocimiento actual de los SN con mutaciones genéticas plantea un interrogante sobre la capacidad del tratamiento inmunosupresor para modificar la evolución de los pacientes con determinantes genéticos.

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 un tercio de ellos, lo que ha sugerido la existencia de factores circulantes responsa-

bles. En la mayoría de estos pacientes, anteriores a la era de la biología molecular y la identificación de mutaciones genéticas, desconocemos la verdadera prevalencia de posibles mutaciones, sin embargo la ausencia de recurrencia en el trasplante renal en otros casos apoya la existencia de un mecanismo de lesión estructural en la barrera de filtración, por anomalías en la composición de sus proteínas, posiblemente como expresión de mutaciones genéticas, responsables de la resistencia al tratamiento inmunosupresor.

SÍNDROME NEFRÓTICO DE ORIGEN 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. Estas mutaciones dan origen a SN hereditarios o esporádicos, cuya manifestación puede ser aislada o en el contexto de enfermedades sindrómicas.

1. 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 es prevalente en todo el mundo. Se comporta resistente a corticoides

e inmunosupresores. La aparición de proteinuria postrasplante es rara y es debida a anticuerpos antinefrina. Solo se ha descrito en pacientes con la mutación Fin major en homocigosis (excepcional en nuestro medio)

2. 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

3. Mutaciones en el gen WT1, gen del tumor de Wilms, codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo renal y gonadal. Identificado en niños con Síndrome de WARG: asociación de tumor de Wilms, aniridia, malformación genitourinaria y retraso mental sin SN. Las alteraciones en el WT1 se expresan de diferente manera en una variedad de síndromes con asociación a SN:

- 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 SNCR con lesión histológica de esclerosis mesangial difusa, que se manifiesta precozmente en los primeros meses de vida y progresa rápidamente a la insuficiencia renal a los 3-4 años. Pueden exis-

tir formas incompletas del síndrome. Los pacientes 46 XY tienen genitales ambiguos o fenotipo femenino con alteraciones gonadales. Los pacientes 46 XX tienen desarrollo genital y pubertad normal. El tumor de Wilms puede ser la 1ª manifestación o desarrollarse en el curso de la nefropatía, por lo que precisa de la repetición de exploraciones diagnósticas con ultrasonidos y puede condicionar la necesidad de nefrectomía bilateral preventiva. La nefropatía no recidiva postrasplante.

- 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 con lesión histológica renal de esclerosis segmentaria focal, 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. Los pacientes presentan genitales femeninos externos normales, con disgenesia gonadal, completa inversión de sexo y cariotipo XY. En ocasiones se realiza el diagnóstico ante una amenorrea primaria en paciente con SNCR y ESF, mostrando un cariotipo XY. En niñas es de más difícil diagnóstico. La nefropatía no recidiva postrasplante. Algún paciente ha desarrollado tumor de Wilms. (38,39).
- 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 importantísimo el examen médico preventivo para detectar el tumor de Wilms y genital.

4. 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.

5. 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.

En recientes estudios se observa que las mutaciones del WT1, LAMB2 y PLCE1 representan las formas conocidas actualmente como SN con lesión de esclerosis mesangial difusa.

6. 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.

7. 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 dos más importantes son causadas por mutaciones en el gen codificador de la α actinina 4 (ACTN4) y en el gen de TRCP6. Otras mutaciones son ocasionalmente referidas con alteración en la proteína CD2AP.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y CONCLUSIONES

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. Dado que el SN congénito y sindrómico con mutaciones genéticas identificadas es considerado resistente a tratamiento, se plantean diversas interrogantes en pacientes con SN precoz y resistente: ¿Habría que demorar el tratamiento hasta conocer los resultados del estudio genético? ¿Hay que suprimir la medicación si el estudio genético demuestra mutaciones en los genes codificadores de las proteínas de la barrera de filtración? ¿Sólo hay que indicar tratamiento de mantenimiento y valorar la evolución espontánea? La respuesta no es simple porque frente a la uniforme corticorresistencia del SN con-

génito, se refieren casos de respuesta parcial al tratamiento con inmunosupresores en un 15-20% de pacientes con mutación en el NPHS2 que codifica la podocina y en los que la terapia ha prolongado la supervivencia renal. Igualmente se han comunicado respuestas en casos aislados de mutación PLC1 y TRCP6. Por tanto, en determinados pacientes se abre la posibilidad de iniciar actitudes prudentes, estableciendo un cuidadoso equilibrio entre los beneficios y los efectos no deseables de la medicación.

Por otra parte desconocemos la verdadera incidencia de la resistencia al tratamiento inmunosupresor en el SN genético, ya que desconocemos la prevalencia real de las mutaciones genéticas en pacientes con SNCR anteriores al desarrollo de los estudios genéticos que respondieron total o parcialmente al tratamiento. El análisis general sobre los más de 400 pacientes controlados en el Hospital Infantil La Fe 1975-2007 muestra una mortalidad de un 1.9% y ocurre una evolución a la insuficiencia renal terminal en un 6.6%. Se mostraron inicialmente CR un 19% de todos los SN controlados. De ellos un 40% responden de forma favorable a otros tratamientos inmunosupresores, un 25% siguen su evolución en edad adulta y un 35% desarrollan una insuficiencia renal a una edad inferior a 18 años. En los pacientes trasplantados, la enfermedad recidivó en el injerto en la mitad de los casos, aunque sólo en una minoría supuso la pérdida del injerto.

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 nutri-

ción 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, antiproteinúricos y estricto control de la tensión arterial.
- Diagnóstico precoz de pacientes con evolución desfavorable a la Insuficiencia renal y Trasplante renal.

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.