



Frecuencia de mutaciones encontradas en niños con enfermedad renal crónica por síndrome nefrótico cortico-resistente

Frequency of mutations found in children with chronic kidney disease due to steroid-resistant nephrotic syndrome

Reyner Loza ^{1,2, a} , María Gutiérrez Torres ¹, Roxana Rodríguez ¹, Andrea Echevarría Rosas ¹, Víctor Neyra ^{3, b} 

RESUMEN

La enfermedad renal crónica en niños puede tener como etiología un grupo cuya causa genética, incluye las anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias y las nefropatías hereditarias. **Objetivo:** Describir la frecuencia de mutaciones en niños con síndrome nefrótico corticorresistente (SNRE). **Material y métodos:** Estudio multicéntrico, tipo serie de casos, realizado en niños con SNRE, mediante el resultado de secuenciamiento directo de los genes; NPHS1, NPHS2, NPHP1 y WT1. **Resultados:** Se enrolaron 33 pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica, 45,5% mujeres, edad promedio 13±7 años, 78,8% de raza mestiza, 24,2% consanguíneos, 60,6% se encontraban en hemodiálisis, 72,7% presentaban síndrome nefrótico cortico resistente y de ellos 8/24 (33,3%) presentó al menos una mutación en los genes; WT1, NPHS1, NPHP1y NPHS2 siendo la frecuencia de estas mutaciones de 37,5% (3/8), 25% (2/8), 25% (2/8) y 12,5% (1/8), respectivamente. **Conclusiones:** El 33,3% de los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica con síndrome nefrótico corticorresistente (SNRE) presentaron mutaciones, la más frecuente fue en el gen WT1.

PALABRAS CLAVE: Síndrome nefrótico cortico-resistente, mutación, genética, niños.

SUMMARY

Chronic kidney disease in children may be caused by a group of genetic abnormalities of the kidney, urinary tract and hereditary nephropathies. **Objective:** To report the frequency of mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). **Methods:** A multicentric case series among children with SRNS identified through direct sequencing of NPHS1, NPHS2, NPHP1 and WT1 genes. **Results:** 33 children were enrolled; 45.5% were females; mean age was 13±7 years; 78.8% were mestizo; 24.2% consanguineous; 60.6% were receiving dialysis; 72.7% had SRNS and 8/24 (33.3%) of them presented at least one mutation to WT1, NPHS1, NPHP1 and NPHS2 genes. Corresponding values for these mutations were 37.5% (3/8), 25% (2/8), 25% (2/8) and 12.5% (1/8), respectively. **Conclusions:** 33% of pediatric patients with SRNS presented gene mutations, the most frequent of these mutations was WT1.

KEYWORDS: Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome, Mutation, Genetics, Children.

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Unidad de Nefrología Pediátrica, Servicios de especialidades, Departamento de Pediatría, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Laboratorio de Histocompatibilidad y Biología Molecular, Unidad de Trasplante Renal, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico Especialista en Nefrología pediátrica

^b Biólogo Molecular; Magister en Biología Molecular, Doctor en Bioquímica y Biología molecular; Profesor Horario.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica en niños tiene como etiología un grupo de condiciones genéticas, incluidas las anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias y las nefropatías hereditarias ⁽¹⁾. Una de ellas es el síndrome nefrótico que representa la enfermedad glomerular más frecuente en la niñez con una prevalencia es de 12 a 16 por cada 100 000 niños. ⁽²⁾

Esta se divide actualmente de acuerdo con la respuesta a los esteroides como cortico sensible y cortico resistente. En el grupo cortico resistente la terapia de segunda línea no ha resuelto el problema debido a que existe un grupo de pacientes que no responde a tratamiento alguno. Estos niños irreversiblemente progresan a insuficiencia renal crónica estadio 5 (ESRD) en un periodo de 10 años. ⁽³⁾

Del grupo que progresa a ESRD hay un subgrupo de causa genética denominado actualmente podocitopatías que representan entre 25 a 30% de todos los casos de síndrome nefrótico cortico-resistente (SNRE). ^(4,5)

Actualmente hay reportes de serie de casos donde se estima que hasta 25% de los pacientes con SNRE antes de los 25 años presentan una mutación ⁽⁶⁾. De allí la importancia de describir que tipo de mutación es la causa de la enfermedad renal sobre todo en el grupo de SNRE. Esta determinación podría predecir la evolución de la enfermedad y evitar tratamientos prolongados innecesarios con efectos adversos serios de los medicamentos como los esteroides e inmunosupresores.

En nuestro país se desconoce la magnitud del problema, pues no hay estudios previos sobre la frecuencia de enfermedades renales relacionadas a mutaciones. Es por esta razón que se plantea este estudio como parte de un estudio colaborativo internacional.

El objetivo de este trabajo fue describir la frecuencia de mutaciones genéticas encontradas en niños con enfermedad renal crónica con síndrome nefrótico cortico-resistentes (SNRE).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio colaborativo internacional descriptivo de serie de casos que busca investigar la causa genética de la enfermedad renal crónica en niños con síndrome nefrótico cortico-resistente (SNRE), con sospecha de enfermedad genética por antecedentes familiares y

consanguineidad que acuden a la unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Cayetano Heredia. Lima. Perú durante el periodo 2016-2019.

Los criterios de inclusión: niños de 0 a 18 años con diagnóstico de síndrome nefrótico, enfermedad renal con sospecha de componente genético etiológico. Criterios de exclusión: Pacientes que no cumplan criterios de síndrome nefrótico y que no hayan firmado el consentimiento.

Se extrajo 3 ml de sangre, mediante punción venosa periférica, el ADN genómico fue extraído mediante el método de precipitación en salado "salting out", luego de los lavados el ADN genómico se dejó secar a temperatura ambiente por 30 min. El ADN genómico-deshidratado fue enviado al laboratorio de investigación "Research Lab Specialist Lead, University of Michigan. USA" para el estudio genético mediante el secuenciamiento directo de los genes NPHS1, NPHS2, NPHP1 y WT1 relacionados con la enfermedad renal crónica con síndrome nefrótico cortico-resistente (SNRE).

Se recolectaron datos sobre la edad, sexo, datos de consanguineidad y parámetros antropométricos, forma de inicio de la enfermedad, síntomas y signos, exámenes de laboratorio: hemoglobina, pruebas de función renal, nivel de albumina, colesterol y proteinuria en alícuota, examen de orina, pruebas de función hepática: Transaminasas glutámico-pirúvicas y transaminasas glutámico-pirúvicas, así como pruebas inmunológicas: complemento 3 y el informe de la biopsia renal.

Las variables de estudio fueron edad, sexo, lugar de procedencia, edad de presentación de enfermedad, forma de presentación de enfermedad, tratamiento recibido, variables genéticas: mutación genética positiva o negativa, según la enfermedad (o sospecha de enfermedad) del paciente. Para la estadística descriptiva se usaron porcentajes para las variables cualitativas y se utilizó medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Para estas últimas, se utilizó medias y desviación estándar si las variables presentaban una distribución normal, y mediana y rango intercuartil para las que presentaban una distribución no normal.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de ética en Investigación de la Universidad Cayetano Heredia; los padres o familiares de los pacientes firmaron un consentimiento informado y los pacientes asentimiento antes de la toma de muestra.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

RESULTADOS

Se enrolaron 33 pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica, 15 (45,5%) mujeres y 18 (54,5%) varones; la edad promedio fue 13 ± 7 años, 26 (78,8%) de raza mestiza, 8 (24,2%) con consanguinidad, 20 (60,6%) se encontraban en hemodiálisis, y 24 (72,7%) tenían síndrome nefrótico cortico resistente;

de ellos 8/24 (33,3%) (8/24) presentaron al menos una mutación en los genes.

La frecuencia de mutaciones encontradas fue: WT1 3 (37,5%), NPHS1 2 (25%), NPHP1 2 (25%) y NPHS2 1 (12,5%) (1/8) respectivamente (tabla 1). Con respecto a las demás variables de estudio no hubo hallazgos relevantes o significativos que describir.

Tabla 1. Mutaciones identificadas en el estudio.

Paciente	Gen	EXON	ADN	Proteína	Tipo de mutación	Cigosis
P1	NPHS1	EXON 7	c.823A>C	p. Thr275Pro	Cambio de sentido	Heterocigosis
	NPHS1	EXON 16	c.2159_2160delAC	p. His720Leufs*5	Delección	Heterocigosis
P2	NPHP1				Delección	Homocigosis
P3	WT1	EXON 9	c.1390G>A	p. Asp443Asn	Cambio de sentido	Heterocigosis
P4	WT1	EXON 9	c.1432+4C>T		Empalme aberrante	Heterocigosis
P5	NPHP1	EXON 7,5,20			Delección	Homocigosis
P6	WT1	EXON 9	c.1384C>T	p. Arg462Trp	Cambio de sentido	Heterocigosis
P7	NPHS1	EXON 16	c.2143G>C	p. Gly715Arg	Cambio de sentido	Heterocigosis
	NPHS1	EXON 16	c.2206G>C	p. Val736Leu	Cambio de sentido	Heterocigosis
P8	NPHS2	EXON 3	c.412C>T	p. Arg138*	Sin sentido	Homocigosis

NPHS1 Mutación del gen que codifica la nefrina
WT1 Proteína del tumor de Wilms
NPHS2 Mutación del gen que codifica la podocina
NPHP1 Mutaciones en este gen causan nefronoptosis familiar

DISCUSIÓN

El síndrome nefrótico resistente a esteroides (SNRE) representa la segunda causa más frecuente de enfermedad renal crónica en las tres primeras décadas de la vida. Se manifiesta histológicamente como glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) y conlleva un 33% de riesgo de recidiva en un trasplante renal. ⁽⁷⁾

Existe un grupo de SNRE que tienen una causa genética. Si es posible identificar a los pacientes que pertenecen a este grupo se evitaría una terapia innecesaria como el uso de corticoides o inmunosupresora de segunda línea las cuales tienen efectos importantes en el crecimiento y facilita las infecciones oportunistas ya que no responden a ningún tratamiento. ⁽⁸⁾

La identificación de la causa de SNRE como alteración de un solo gen (monogénico) ha permitido identificar la célula epitelial glomerular (podocito) como el centro de la patogenia la cual puede afectar los cuatro componentes principales: la capa de

células endoteliales fenestradas, la membrana basal glomerular (GBM), la capa de podocitos epiteliales y las células mesangiales que ayudan a dar forma al penacho glomerular. ⁽⁹⁾

En los últimos 15 años, se han descubierto hasta 50 genes recesivos o dominantes que causan SNRE en humanos, todas las proteínas codificadas por estos genes se localizan en los podocitos. ⁽⁹⁾

Hoy en día con la tecnología existente, se recomienda hacer el estudio de genética a todas las pacientes que presentan manifestaciones de SRNE antes de los 25 años. Por tanto, las pruebas genéticas se han vuelto importantes en la actualidad puesto que el diagnóstico molecular podría mejorar el manejo del paciente con un tratamiento más preciso (por ejemplo, la mutación de la coenzima Q10) y algunas veces evitar la biopsia renal sobre todo en niños menores de 2 años. ^(9,10)

Este descubrimiento ha redirigido la atención en el estudio de la patogenia del SRNE de la disfunción de las células mesangiales a la disfunción de los

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

podocitos. Actualmente estas patologías se denominan podocitopatías. ⁽¹¹⁾

Los hallazgos encontrados en nuestro estudio son similares a lo descrito en otras poblaciones y estudios más grandes: Las mutaciones representan el 25% de los casos con SNRE en esta muestra de pacientes con un componente genético, corroborando que este porcentaje se mantiene a pesar de las variaciones étnicas. ^(2,12)

Por todo esto podemos concluir que las enfermedades genéticas con mutaciones representan casi la tercera parte de los niños con enfermedad renal crónica. Este tipo de mutaciones también existe en el Perú, siendo importante realizar estudio de mutaciones previo al inicio del tratamiento y aplicar consejería genética.

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El estudio fue financiado por el Fondo de apoyo a la investigación de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado 2014. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de autoría:

RL, MGT, RR, AER, VN: Participaron en el diseño del estudio, recolección e interpretación de los datos; en la redacción del reporte y en la aprobación de la versión final a ser publicada. Son responsables de todos los aspectos del artículo.

Correspondencia:

Reyner Loza

Correo electrónico: reyner.loza@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Misurac J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management, and outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):98-103.
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003; 362:629–639.
3. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(8):1525-32.
4. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):592-600.
5. Warejko JK, Tan W, Daga A, et al. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(1):53-62.
6. Gribouval O, Boyer O, Hummel A, et al. Identification of genetic causes for sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Kidney Int.* 2018; 94(5):1013-1022.
7. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(4):592-600.
8. Yang Y, Kumar S, Lim LS, Silverman ED, Levy DM. Risk factors for symptomatic avascular necrosis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2015; 42(12):2304-9.
9. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(11):1802-1813.
10. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol.* 2019 Feb; 34(2):195-210.
11. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2007; 71:1205–1214.
12. Zhu X, Zhang Y, Yu Z, Yu L, Huang W, Sun S, et al. The Clinical and Genetic Features in Chinese Children with Steroid-Resistant or Early-Onset Nephrotic Syndrome: A Multicenter Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 9; 9:885178.

Recibido: 23/01/2023

Aceptado: 21/09/2023