

Nefropatie membranoasă rezistentă la tratament, asociind mutație a genei NPHS2

Ioana-Georgiana Ailincăi¹, Gabriela Elena Lupușoru^{1,2}, George Claudiu Costea³,
Valentina Georgiana Frățilă^{1,2}, Oana Cătălina Ion¹, Gener Ismail^{1,2}

(1) Sectia Nefrologie, IC Fundeni, Bucuresti, Romania; (2) Universitatea de Medicina si Farmacie Carol Davila, Bucuresti, Romania; (3) Sectia Nefrologie Pediatrică, IC Fundeni, Bucuresti, Romania;

INTRODUCERE

Nefropatia membranoasă (NM) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de SN la adult. Mutațiile cu transmitere autozomal recesivă în gena NPHS2 care codifică podocina determină forme familiale de SN cortico-rezistent, cu evoluție către ESRD.

PREZENTAREA CAZULUI

Un pacient în vârstă de 37 ani s-a prezentat pentru edeme și valori ridicate ale tensiunii arteriale. Este decelat cu disfuncție renală (creatinină=3mg/dl) și sindrom nefrotic (albumină serică=2,9 g/dl, proteinurie=20g/24h) cu sediment urinar activ (hematurie microscopică cu hematii dismorfice). Imunologia a fost negativă (ANA, Ac antiADNdc, Ac anti SS-A, Ac anti SS-B, ANCAhs, Ac anti MBG) și nu prezenta consum de complement. Ecografic s-au obiectivat rinichi de dimensiuni și morfologie normale.

S-a efectuat puncție-biopsie renală, iar diagnosticul histopatologic a fost de **Nefropatie membranoasă stadiul II, cu glomeruloscleroză difuză secundară HTA (Figura 1)**.

Anticorpii anti-PLA2R au fost pozitivi (titru inițial = 1:320). S-a inițiat tratament cu Rituximab 1000 mg, doză repetată după 14 zile. Evoluția nu a fost favorabilă; în ciuda remisiunii imunologice atinse la 6 luni, SN a persistat, cu progresia disfuncției renale, fiind necesară inițierea hemodializei (Figura 2).

Peste un an, fiul de 16 ani al pacientului este diagnosticat cu SN cortico-rezistent. Testele genetice au evidențiat o mutație familială heterozigotă în NPHS2 c.947C>T p.(Pro316Leu); fiul asocia și o mutație heterozigotă în KANK1: c.3447dup, p.(Val1150Cysfs*39).

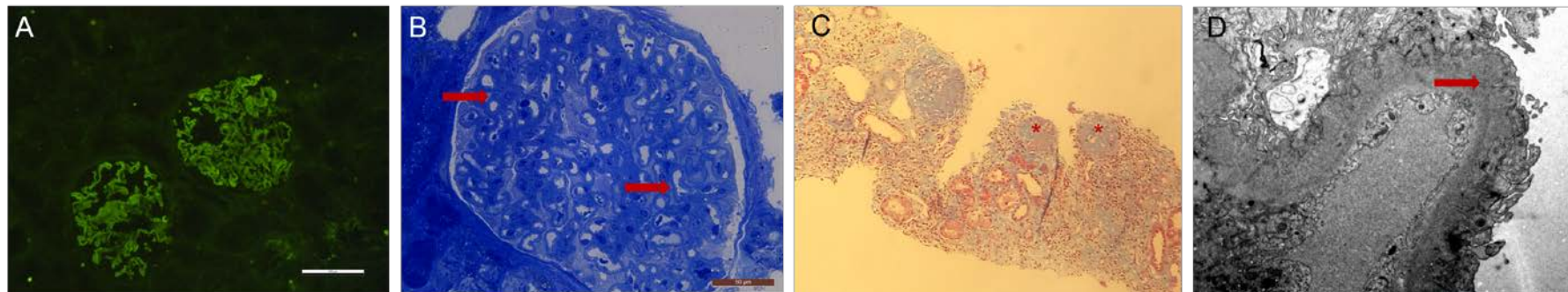


Figura 1. (A) Imunofluorescență. IgG intens pozitiv, granular, în MBG. (B) Microscopie optică. Albastru de toluidină. Glomerul cu îngroșarea difuză a MBG (săgeată). (C) Masson. Glomeruli scleroși (*). Atrofie tubulară difuză, fibroză interstițială și hialinoză arteriolară. (D) Microscopie electronică. Depozite subepiteliale electrono-dense, cu formare de spicule (săgeată). Pedicele șterse extensiv.

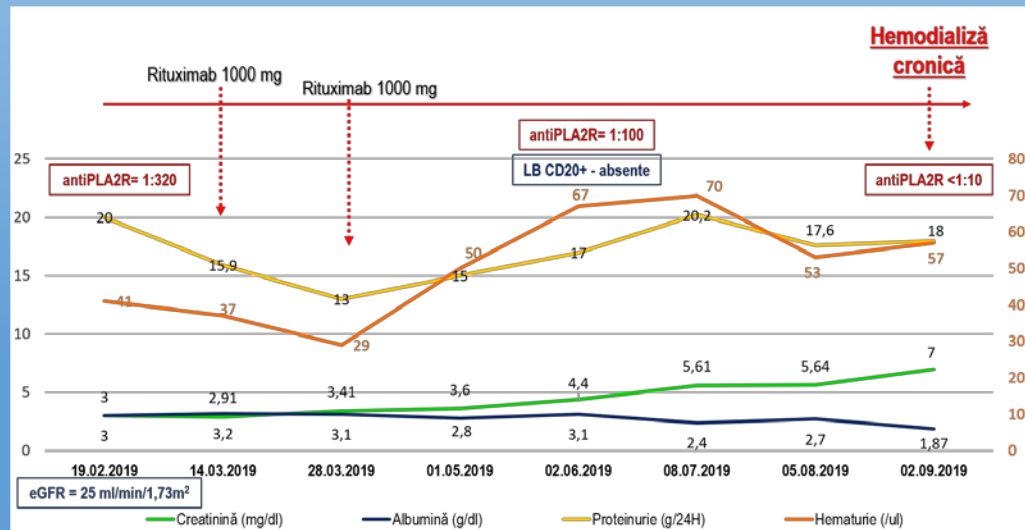


Figura 2. Tratament și evoluție

DISCUȚII

Mutațiile NPHS2 sunt descrise ca având semnificație clinică incertă atunci când sunt în stare heterozigotă și nu pot fi considerate cauza exclusivă a fenotipului clinic al pacienților, dar ar putea fi un important factor predispozant; există raportări de cazuri cu mutații heterozigote asociate cu forme mai blânde de SN, dar care evoluează de asemenea către ESRD.

Studiile au demonstrat un rol important al geneticii în patogeneza MN: polimorfisme NPHS1 sunt asociate cu rate scăzute de remisiune și cu progresia bolii.

Pacientul prezentat are o mutație heterozigotă în NPHS2, determinând semnalizare alterată în complexul nefrină-podocină. Astfel, este posibil ca în acest caz de NM primitivă genetică să determine rezistența la tratament și progresia către ESRD.

1. Caridi G, et al. NPHS2 (Podocin) mutations in nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res.* 2005 ;57(5 Pt 2):54R-61R
2. Wan-Yu Lo, et al. Association between genetic polymorphisms of the NPHS1 gene and membranous glomerulonephritis in the Taiwanese population. *Clinica Chimica Acta.* 2010 February. 411: 714-718