



Puntos clave

El síndrome nefrótico (SN) en el primer año de vida se comporta como una enfermedad monogénica donde la mutación de 4 genes explican la mayoría de los casos.

Las mutaciones detectadas se relacionan con proteínas estructurales que forman parte de los elementos de la barrera de filtración glomerular, así como con proteínas reguladoras de los mismos.

El comportamiento clínico es un SN corticorresistente, sin respuesta habitual a los regímenes esteroideos o de inmunosupresores.

El diagnóstico etiológico se apoya en el estudio genético, identificando mutaciones en alguno de los genes conocidos, en función de los datos clínicos y la biopsia renal.

La evolución a enfermedad renal terminal es la norma. El tratamiento persigue el soporte clínico y nutricional del paciente, que conduzcan a unas condiciones adecuadas para el tratamiento renal sustitutivo.

Es importante un adecuado consejo genético a las familias con casos conocidos o nuevos, de cara a la planificación de la descendencia.

# Síndrome nefrótico en el primer año de vida

PABLO BELLO GUTIÉRREZ

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid. España.  
pablo.bello@hospitalreyjuancarlos.es

El síndrome nefrótico (SN) es un desorden que se caracteriza por la pérdida masiva de proteínas en la orina (> 40 mg/m<sup>2</sup>/h), hipoalbuminemia (< 2,5 g/dl) y edemas<sup>1</sup>. La presentación habitual es la etapa escolar (2-8 años). En estos casos, la causa suele ser desconocida, denominándose síndrome nefrótico idiopático (SNId). El tratamiento tiene como base los corticoides y, en ocasiones, precisa combinar varios fármacos inmunosupresores. Se suele obtener curación tras diferentes recaídas en su historia natural.

El SN en el primer año de vida (SNPA) tiene otras características. Cuando se desarrolla en los primeros 3 meses se llama SN congénito (SNC) y entre los 4-12 meses, síndrome nefrótico infantil (SNIIn). Tiene una fuerte base genética, que produce un defecto estructural en la barrera de filtración o en proteínas reguladoras. Esta clasificación ayuda al diagnóstico en la clínica, pero las alteraciones genéticas que se presentan se pueden expresar en diferentes edades<sup>2</sup>.

## Etiología

En la tabla 1 se relacionan las causas que se han relacionado con el SNPA. Las formas primarias se han asociado a alteraciones en algún gen, además de las idiopáticas. Los SN asociados a un cortejo sintomático se agrupan como sindrómicos.

## Barrera de filtración glomerular

El elemento clave del SN es la pérdida masiva de proteínas a la orina por paso a través de la barrera de filtración glomerular (BFG). Esta está compuesta por 3 elementos (fig. 1):

- Endotelio fenestrado capilar.
- Membrana basal glomerular (MBG).
- Epitelio celular (podocitos) que presentan distalmente proyecciones digitiformes que generan espacios entre ellos (hendidura de filtración).

Esta barrera actúa como un filtro eficaz para las moléculas, en razón de su carga y tamaño, y solo el agua y las sustancias plasmáticas pequeñas se filtran al espacio de Bowman. Por ello, la alteración de alguno de estos elementos puede conducir al filtrado anómalo de sustancias a la orina. De los 3 elementos, el podocito y sus alteraciones desempeñan el papel principal en la génesis de la proteinuria<sup>3</sup>. La MBG es un esqueleto en el que predomina el colágeno tipo IV, laminina (confiere soporte a la MBG), enactina, nidogeno (ambas permiten el anclaje del colágeno y laminina) y proteoglicanos cargados negativamente (parecen tener un papel activo en la permeabilidad de sustancias cargadas negativamente; hoy está más cuestionado este hecho)<sup>4,5</sup>.

El podocito es una célula altamente diferenciada que proviene de células mesenquimales<sup>3,5</sup>. El cuerpo celular está en el centro de la misma, con las organelas citoplasmáticas y el núcleo, y se proyecta sobre el espacio urinario. Del cuerpo celular se originan los procesos primarios, que son estructuras alargadas que contienen los procesos podocitarios. Estos se relacionan y se anclan con la MBG a través de proteínas de la familia de las integrinas y dextróglicanos. Los procesos podocitarios se entrelazan entre sí a modo de interdigitación con espacios de 40 nm. Están cubiertos por una membrana extracelular (constituida principalmente por nefrina), formando el diafragma de hendidura. La estructura podocitaria es compleja y en su mantenimiento desempeñan un papel muy importante la actina (auténtico esqueleto de la célula) y las proteínas

## Lectura rápida

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía más frecuente en la infancia. Está caracterizado por la pérdida masiva de proteínas en la orina (> 40 mg/m<sup>2</sup>/h), con la presencia de hipoalbuminemia (< 2,5 g/dl) y clínica de edemas, así como hiperlipidemia. Su presentación más habitual es en la edad escolar, donde suele ser idiopático.

Una proporción muy elevada de los casos de SN que comienzan en el primer año de vida tienen como base causal una alteración genética. Estos desórdenes no son, sin embargo, un hecho exclusivo de este grupo de edad, ya que explican un parte de aquellos SN que se desarrollan en edades superiores, en situación de resistencia a los tratamientos convencionales.

**Tabla 1.** Principales causas de síndrome nefrótico en el primer año de vida. Clasificación clínica

Primario	
Síndrome nefrótico congénito	Mutación en el gen de la nefrina (NPHS1). Tipo finlandés
	Idiopático
Síndrome nefrótico infantil	Mutación del gen de la podocina (NPHS2)
	Mutación gen PLCε1
	Idiopático
Sindrómicos	Mutación gen WT1. Síndrome de Denys-Drash. Frasier
	Mutación gen LAMB2. Síndrome de Pierson
	Mutación gen LMX1B. Síndrome de nail-patella
	Mutación gen LAMB3. Epidermolisis ampollosa de Herlitz
Otros	Síndrome de Galloway-Mowat
	Miopatías mitocondriales
	SN con o sin malformaciones cerebrales y otras (no defecto genético identificado)
Secundario	
TORCHS: Sífilis, toxoplasmosis, CMV, rubéola	
Hepatitis B	
Malaria	
VIH	
Lupus eritematoso sistémico materno	
Autoanticuerpos maternos contra la endopeptidasa neutral neonatal	
Tratamiento materno con clorfeniramina	
Exposición a mercurio	

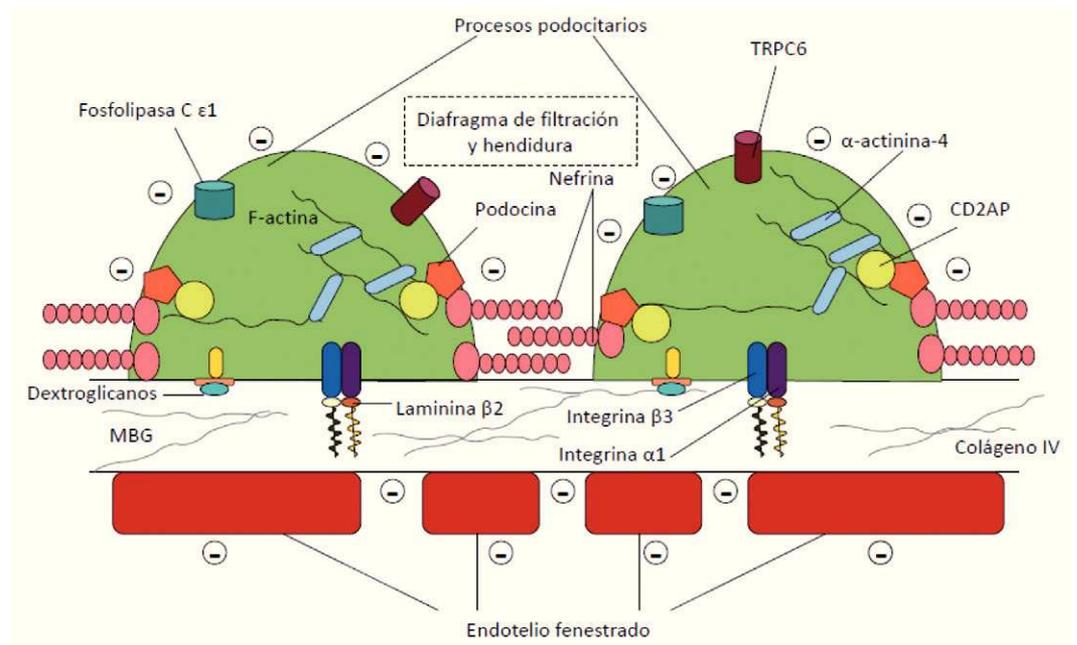
CMV: citomegalovirus; SN: síndrome nefrótico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

que interaccionan con ella (sinaptopodina y α-actinina-4). Esta configuración le permite un dinamismo para cambiar de forma. A través de esta estructura, se consiguen los filtros de tamaño y carga, el mantenimiento de la estructura del ovillo capilar, contrarrestar la presión intraglomerular, la síntesis y mantenimiento de la MBG y la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (necesario para la integridad del endotelio fenestrado)<sup>6</sup>. Merced a proteínas, se conecta la hendidura de filtración con el esqueleto de actina y colaboran en la transducción de señales en el podocito. La pérdida de estructura molecular conduce la retracción del podocito (en inglés, *effacement*). La hendidura, junto con la capacidad dinámica de los procesos podocitarios, son los elementos centrales de la barrera de filtración<sup>3,5</sup>.

Las proteínas involucradas en este tamiz y sus elementos tienen codificación en genes para los que se han identificado mutaciones relacionadas con el SN en el primer año de vida y otros desórdenes proteinúricos<sup>2,6</sup>.

## Síndrome nefrótico y corticorresistencia

El tratamiento del SN son los corticoides, debido a que patogénicamente se ha sugerido una alteración inmunitaria (un factor proteinúrico no identificado que parece provenir de una disfunción de células T). Si la respuesta



**Figura 1.** Estructura de la barrera de filtración glomerular y relaciones moleculares (véase el texto). MBG: membrana basal glomerular.

a los mismos es favorable, se clasifican como SN corticosensibles (SNCS), y si no se produce, SN corticorresistentes (SNCR).

El 90% de los SNId son SNCS. Los restantes son SNCR y desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) en un 30-40%, tras 10 años de seguimiento<sup>7</sup>. Ante una situación de corticorresistencia, está indicada la realización de biopsia renal<sup>8</sup>.

Por oposición, estudios recientes destacan que alteraciones estructurales en la barrera de filtración glomerular causan una importante proporción de casos de SNCR.

Dentro del concepto de corticorresistencia (CR), existen formas asociadas a otras anomalías (formas sindrómicas) y otras que son

alteraciones aisladas. Dentro de las formas no sindrómicas, se han encontrado alteraciones en los genes NPHS1, NPHS2, CD2AP, PLCε1, ACTN4, TRPC6 e INF2.

Las formas sindrómicas son menos frecuentes y se deben a alteraciones en genes que codifican para factores de transcripción (WT1, LMX1B), elementos de la MBG (LAMB2, ITGB4), proteínas lisosomales (SCARB2), mitocondriales (COQ2, PDSS2, MTTL1) o un mediador de reestructuración del ADN-nucleosoma (SMARCA1). Presentan heterogeneidad clínica, ya que las mutaciones en estos genes no siempre se acompañan de asociación sindrómica, como es el caso de WT1 y LAMB2<sup>7</sup>.

**Tabla 2.** Principales genes involucrados en SN familiares y en formas sindrómicas

SN	Gen	Locus	Proteína	Función	Herencia	Histología prevalente	Fenotipo
<b>Formas familiares</b>							
SN tipo finlandés	NPHS1	19q13.1	Nefrina	Base estructural de la hendidura de diafragma. Señalización del podocito	AR	EMD/ microquistes TCP/D	SNCF. Raro SNCR de inicio tardío
SNCR tipo 2	NPHS2	1q25-31	Podocina	Unión a la nefrina/ citoesqueleto	AR	EFS	SNC. SNCR de comienzo precoz y tardío
SNCR tipo 3	PLCε1	10q23	Fosfolipasa C épsilon 1	Señalización del podocito, diferenciación	AR	EMD	SNCR de comienzo precoz con EMD/ EFS
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria tipo 1	ACTN4	19q13	Alfa-actinina 4	Enlace entre f-actina	AD	EFS	SNCR de comienzo tardío, penetrancia incompleta
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria tipo 2	TRPC6	11q21-22	Receptor transitorio del canal catiónico, homólogo 6	Mediador de entrada de calcio. Señalización celular	AD	EFS	SNCR de comienzo tardío, penetrancia incompleta
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria tipo 3	CD2AP	6p12	Proteína asociada a CD2	Proteína de adaptación. Anclaje del esqueleto de actina a la hendidura de diafragma	AR/AD	EFS	SNCR de comienzo en edad adolescente/adulta
<b>Formas sindrómicas</b>							
Denys-Drash	WT1	11p13	Tumor de Wilms 1	Mediador de la diferenciación del podocito	AD	EMD	Síndrome Denys-Drash. EMD/EFS aislados
Frasier	WT1	11p13	Tumor de Wilms 1	Mediador de la diferenciación del podocito	AD	EFS	Síndrome de Frasier. EMD/EFS aislados
Síndrome de Pierson	LAMB2	3p21	Laminina β2	Anclaje podocito/ MBG	AR	EFS	Síndrome de Pierson. EMD aislada
Nail-patella	LMX1B	9q34	Proteína LIM	Diferenciación podocitaria	AD	Engrosamiento de MBG	Síndrome nail-patella

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; EMD: esclerosis mesangial difusa; EFS: esclerosis focal y segmentaria; MBG: membrana basal glomerular; SN: síndrome nefrótico; SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; SNCF: síndrome nefrótico tipo finlandés; TCP/D: túbulo contorneado proximal/distal.

## Lectura rápida

Las mutaciones están referidas principalmente a genes que codifican para proteínas del podocito, que es una parte esencial de la barrera de filtración glomerular. Estas alteraciones conllevan una ausencia de producción de la proteína o bien un menor actividad en su función. Este hecho implica una alteración estructural, a diferencia de lo que sucede en el SN idiopático, con amplia base inmunológica.

El SN congénito (SNC) es aquel presente antes del tercer mes de vida, incluso intraútero. Los genes más frecuentemente implicados son NPHS1 (que codifica para nefrina, una de las proteínas del diafragma de filtración, que se describe sobre todo en la población finlandesa). El otro gen más relacionado es NPHS2 (codifica para la podocina; otra de las proteínas de membrana del podocito, muy frecuentemente descrita fuera de esta población nórdica).

El aumento de los genes identificados responsables en su alteración de SN está aumentando. Así, el estudio genético es cada vez una tarea más compleja que precisa de información clínica e histológica, de cara a orientar el estudio de genes.

Si bien es cierto que suele existir una alteración genética, hasta en un 18% de los casos de SNC, y un 33% dentro del primer año, no se encuentra alteración en los genes estudiados y conocidos<sup>9,10</sup>.

## Correlación genético-clínica

Existen numerosas publicaciones acerca de las mutaciones debidas a NPHS1, en el llamado SN finlandés (SNF). Globalmente, el 66% de los casos de SNPA se explican por la mutación en 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, PLCε1), por lo que, de forma importante, el SNPA es una enfermedad monogénica<sup>10</sup>.

La mutación más habitualmente encontrada responsable de SNC es la de NPHS1 en población finlandesa, de la misma forma que globalmente mutaciones en NPHS2 son las más descritas en el SNCR de inicio precoz<sup>7</sup>.

En la tabla 2 se resumen los genes implicados más importantes, así como sus características.

## Síndrome nefrótico congénito

### Síndrome nefrótico finlandés (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (OMIM#602716))

Es la forma más frecuente de SNC y es más habitual en Finlandia, donde tiene una incidencia de 1 caso cada 8.200 recién nacidos (RN) vivos<sup>7</sup>. Es un trastorno autosómico recesivo por mutaciones en el gen de NPHS1, que codifica para la nefrina, proteína de adhesión transmembrana de la superfamilia de las inmunoglobulinas<sup>2,6,7</sup>. Su síntesis es casi exclusiva en los podocitos y es un componente crucial del diafragma de hendidura. Las mutaciones en NPHS1 se traducen en alteraciones en tráfico intracelular de la proteína, así como en su función. Se han documentado más de 140 mutaciones diferentes. Las principales se denominan Fin-major (exón 2, p.L41fsX91) y Fin-minor (exón 26, p.R1109X), que se detectan en el 78 y el 16% de los alelos mutados entre los pacientes finlandeses<sup>7,11</sup>. Entre la población no finlandesa,

la mutación en NPHS1 es inferior, el 39-55% de los casos con perfil clínico de SNF<sup>7,9</sup>.

Presenta menos variabilidad fenotípica que otros SN genéticos. La mayoría de estos pacientes nacen de forma prematura, con pesos entre los 1.500-3.000 g. La placenta está aumentada de tamaño (hasta el 25% del peso del recién nacido). No se han descrito malformaciones extrarrenales, pero sí alteraciones funcionales menores (hipotonía e hipertrofia cardíaca)<sup>3</sup>. Los estudios demuestran que las alteraciones en NPHS1 comienzan con más precocidad que las de NPHS2<sup>9</sup>. Clínicamente, se caracteriza por una proteinuria masiva al nacimiento (iniciada ya intraútero y detectable en la primera orina del recién nacido), así como hematuria microscópica y creatinina normal en los primeros meses. Sin embargo, no todas las mutaciones del NPHS1 se asocian a enfermedad grave o evolución complicada<sup>4</sup>. El curso de la enfermedad es rápido, con evolución habitual hacia ERC en la primera década de la vida<sup>6</sup>.

La anatomía patológica es variable, con hallazgos de expansión mesangial y dilataciones radiales de los túbulos proximales y distales (aunque inconstantes)<sup>2,7</sup>. Con el tiempo y la evolución, se pueden ver fibrosis intersticial e infiltrados inflamatorios, sobre todo en los glomérulos.

### Mutaciones en NPHS2 (OMIM#604766)

El gen NPHS2 codifica para la podocina, proteína podocitaria sobre la que cada vez existe más conocimiento acerca de su importancia en la BFG. Permite la correcta ubicación de la nefrina en el diafragma de hendidura, interaccionando además con la proteína CD2AP. Su expresión está restringida al podocito.

Su herencia sigue un patrón autosómico recesivo. Sus mutaciones se han detectado hasta en el 51% de casos de SNC en pacientes centroeuropeos<sup>2,5</sup> y, como SNIn, hasta el 35% de los pacientes<sup>10</sup>. Del global de SNCR, su mutación ocurre en un 40% como familiar y un 6-17% de casos esporádicos<sup>6,7</sup>. Se han descrito más de 100 alteraciones patogénicas<sup>3,7</sup>.

Las alteraciones ligadas a NPHS2 se describieron inicialmente como SNCR infantil, pero posteriormente se han encontrado casos desde el nacimiento hasta la edad adulta<sup>3</sup>. Presenta más variabilidad fenotípica que las debidas a NPHS1, con espectro clínico más leve. No hay asociación de alteraciones extrarrenales, aunque sí se han descrito problemas cardíacos menores<sup>2</sup>.

La anatomía patológica suele presentar esclerosis focal y segmentaria (EFS), si bien las biopsias precoces suelen revelar cambios mi-



timos glomerulares. El desarrollo de ERC se produce habitualmente en la primera década de la vida<sup>2,7</sup>. Sin embargo, se describen mutaciones con comienzo más tardío y fenotipo clínico más leve, y evolución hacia ERC a edades superiores<sup>9</sup>.

## Síndrome nefrótico infantil

En este grupo, la mutación de NPHS2 es la más habitual. Recientemente, se ha descrito que las mutaciones en NPHS1 también son responsables de una proporción de casos de SNIn y de SNCR de instauración por encima de los 3 meses<sup>7</sup>.

Otros genes implicados en el desarrollo de SNCR de comienzo en la edad infantil son PLCε1 y WT1, cuya histología habitual es la esclerosis mesangial difusa (EMD). Esta anatomía patológica se encuentra en otras formas sindrómicas (Pierson, Galloway-Mowat). Sin embargo, el gen más frecuentemente implicado en esta histología son mutaciones en PCLε1<sup>7</sup>.

### Mutaciones en PLCε1 (OMIM#609414)

Este gen codifica para la proteína fosfolipasa C épsilon 1, enzima citoplasmática precisa para la maduración del podocito (hidroliza fosfolípidos de membrana para generar segundos mensajeros de rutas metabólicas intracelulares relacionadas con la diferenciación celular) y participa en mecanismos de adhesión celular.

Sus mutaciones suponen la principal causa de la histología de EMD (28,6% de familias con EMD<sup>6,7</sup>). Presenta un espectro clínico variado en función del tipo de mutación, que abarca desde el comienzo en los primeros días de vida hasta los 8 años<sup>7</sup>. Ocasionalmente, se describe histología asociada de EFS, con un perfil clínico más leve.

### Mutaciones en WT1 (OMIM#607102)

Las mutaciones en WT1 representan hasta el 9% de los SNCR no familiares<sup>6,7</sup>. Su herencia es autosómica dominante, pero existen formas familiares con herencia recesiva<sup>3</sup>. Es un gen supresor de tumores y codifica para un factor de regulación de la expresión de varios genes en el desarrollo de los riñones y resto de estructuras urológicas y genitales. Se expresa abundantemente en los podocitos y controla, entre otros, la expresión de nefrina. Su mutación se ha relacionado también con el síndrome de Denys-Drash, Frasier y esclerosis mesangial difusa con SN aislado.

La histología se ha documentado en casos de EMD y también en casos aislados de EFS.

### Síndrome de Denys-Drash

SNCR de instauración en los primeros meses, pseudohermafroditismo masculino, disgenesia gonadal y tumor de Wilms hasta en el 90%<sup>3</sup>. La evolución hacia ERC es rápida. Su histología habitual es la EMD.

### Síndrome de Frasier

SNCR con pseudohermafroditismo masculino. Respecto a síndrome de Denys-Drash (SDD), las mutaciones son diferentes, la instauración de la proteinuria es más tardía y presenta una histología con EFS de progresión lenta hacia ERC hacia la 2.<sup>a</sup>-3.<sup>a</sup> década de la vida<sup>3</sup>. Pueden desarrollar gonadoblastoma.

Con todo, se describen mutaciones de síndrome de Frasier (FS) halladas en casos de SDD o EMD aislada, así como mutaciones típicas de SDD con histología de EFS o tumor de Wilms sin SN<sup>3</sup> (9). También hay casos no sindrómicos con mutación aislada en el riñón, con debut como SNC<sup>2</sup> (1).

### Otras formas sindrómicas

#### LAMB2 (OMIM#150325)

Codifica para la proteína laminina-β2, que pertenece a la estructura de la MBG (además de la retina) y actúa de anclaje del podocito a la misma. Su alteración se traduce en el síndrome de Pierson, un SN de comienzo como SNC, que asocia microcoria (pero hay casos sin afectación ocular)<sup>3,12</sup>. La evolución es hacia una rápida ERC, con un patrón histológico de EMD.

#### Galloway-Mowat (OMIM#251300)

Podocitos y neuronas comparten similitudes en proteínas estructurales y se describen casos de afectación combinada. Asocia SN, de debut precoz y alteraciones del SNC (retraso mental, microcefalia, alteraciones cerebrales). También se han descrito hernia de hiato, rasgos dismórficos, talla baja y defectos diafragmáticos. Su herencia es recesiva, pero se desconoce el gen/es implicado/s. La anatomía patológica no es característica y se describen patrones diferentes<sup>2,11</sup>.

#### LMX1B (OMIM#602575)

Codifica para un factor de transcripción importante en el desarrollo precoz del podocito. Produce el síndrome nail-patella, trastorno autosómico dominante, con uñas displásicas y ausencia/displasia de patela, así como alteraciones glomerulares debidas a borramiento de los procesos podocitarios y engrosamiento de la MBG.

## Lectura rápida

El SN infantil (SNIn) es aquel que se presenta entre el 4.º y el 12.º mes de vida. La mutación más frecuentemente encontrada es la que afecta al gen NPHS2.

Existen casos de SN en el primer año de vida en los que no se identifica mutación. Actualmente, se conocen gran variedad de genes implicados en el mismo, si bien en el 66% de los casos se corresponde con mutaciones en los genes NPHS1, NPHS2, WT1 o PLCε1.

El curso clínico de estos pacientes depende de la mutación encontrada. Existe una amplia heterogeneidad fenotípica para mutaciones del mismo gen y para pacientes con similar mutación hallada. Existen mutaciones que conllevan un espectro clínico más leve, con respuesta en ocasiones al tratamiento corticoideo o inmunosupresor estándar.



## Lectura rápida

El estudio genético es una parte clave en el diagnóstico de estos pacientes. Sin embargo, debe ser organizado y, en su caso, en varios pasos. La selección y el orden de los genes que deben secuenciarse deben hacerse considerando la edad del comienzo del SN, la asociación de otros síntomas en un síndrome y la histología obtenida de la biopsia renal.

Al ser una enfermedad genética y heredable, es importante el consejo genético a las familias a la hora de la planificación de su descendencia. Esta circunstancia debe contemplarse tanto en el caso de que haya un miembro afecto de SN, como si se planea la misma desde un estado de portador.

En la mayoría de los casos de SN en el primer año de vida no existe respuesta a los tratamientos convencionales (corticorresistencia), lo que se sigue de una progresión hacia la enfermedad renal crónica (ERC). Esta evolución es variable en el tiempo, oscilando desde unos pocos meses hasta la edad adulta, en función del tipo de gen alterado y la mutación concreta.

## Otros genes descritos

Mutaciones en los genes CD2AP (OMIM#604241), ACTN4 (OMIM#604638), TRPC6 (OMIM#603652) e INF2 (OMIM#610982) (codifica para una familia de proteínas reguladoras de la polimerización y despolimerización de la actina del citoesqueleto) no han sido referidos en el SNPA; el SN asociado se desarrolla en la edad adulta y sigue un patrón de herencia autosómica dominante. Histológicamente presentan EFS<sup>7,10</sup>.

## Formas no genéticas. Casos secundarios

La mayoría de los casos son infecciosos.

### 1. Infecciones:

- Sífilis congénita. El SN es raro, y su curso más leve. El tratamiento con penicilina es curativo.
- Hepatitis B, toxoplasmosis, rubéola.
- Citomegalovirus: su detección en fase precoz puede producir confusión con un SN de base genética. Una mala respuesta a ganciclovir pone en la pista de este hecho.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana: más frecuente tras el primer año de vida.

### 2. Lupus eritematoso sistémico materno.

### 3. Autoanticuerpos maternos contra la endopeptidasa neutral neonatal (presente en los podocitos).

## Manejo del síndrome diagnóstico y tratamiento

### Diagnóstico

Existe amplia variabilidad de presentación, con casos que comienzan inmediatamente al nacimiento, y otros en las primeras semanas de vida. Las formas graves se presentan como edemas generalizados con excreción urinaria de proteínas aumentada y albúmina sérica baja. Formas menos sintomáticas pueden hacer más complicado el diagnóstico. Las cifras de creatinina suelen ser normales (sobre todo en mutaciones de NPHS1) pero en otras formas genéticas con daño renal establecido se eleva. La presión arterial oscila según sean el estado de la volemia y la presencia de fallo renal. La

presencia de un cortejo sindrómico (afectación extrarrenal) ayuda a orientar el caso.

La biopsia renal no esclarece la causa etiológica, ya que los diferentes tipos genéticos pueden producir varios tipos de afectación. Está indicada en el SNPA, ya que ayuda a orientar el estudio genético y decisiones de terapia farmacológica y sustitutiva.

Actualmente, el diagnóstico genético es de elección para el SNPA. Permite establecer el pronóstico de la enfermedad, el seguimiento y consejo genético.

### Estudio genético

En los casos de SNC no sindrómicos, el primer gen que se debe secuenciar es NPHS1, sobre todo si el comienzo se produce en los primeros días de vida y la histología presenta dilataciones tubulares proximales. En caso de no encontrarse mutaciones, se secuenciará NPHS2. Pacientes con comienzo más tardío (habitualmente tras 4 semanas de vida), con histología de mínimos cambios o EFS se debería buscar anomalías en NPHS2 seguido de NPHS1 en caso de que no se detecten. Para el resto de los pacientes en los que no se identifique mutaciones en estos genes, y con histología de EMD, se debería continuar con WT1/PCLÉ1.

En los casos de SNIn que se presentan como SNCR no sindrómicos, con histología de mínimos cambios o EFS, el primer gen a secuenciar sería NPHS2, seguido en su caso de NPHS1. Para los demás casos con esta histología, el siguiente gen a secuenciar sería WT1, siendo muy baja la probabilidad de hallar mutaciones de PCLÉ1 en este grupo (más rentable si es familiar). Sin embargo, en casos con histología de EMD de forma aislada, las mutaciones en PCLÉ1 son las más habitualmente encontradas, siendo sin embargo las mutaciones de WT1 en ocasiones priorizadas a este, por los altos costes en la determinación de PCLÉ1<sup>7</sup> (fig. 2).

### Tratamiento

El tratamiento del SNPA es complejo, dada la ausencia de respuesta a tratamiento esteroideo e inmunosupresor (aunque se refieren respuestas parciales en mutaciones de WT1 a ciclosporina A<sup>4,10</sup>). Estos pacientes suelen requerir estancias iniciales prolongadas, con múltiples reingresos por infecciones y alteraciones hidroelectrolíticas. La ausencia de respuesta a las terapias convencionales puede sobrellevar una carga de efectos secundarios indeseables. Por ello, una vez obtenido un estudio genético concluyente, se debe suspender cualquier tratamiento inmunomodulador<sup>10</sup>.



El objetivo de la terapia durante los primeros meses persigue el control de los edemas y la uremia, prevención y tratamiento de complicaciones (infecciones y trombosis) y soporte nutricional. En muchos casos, la terapia renal sustitutiva con trasplante es la única curación<sup>3,13</sup>.

### Infusiones de albúmina

Las reposiciones no son curativas, pero controla los edemas así como la malnutrición y crecimiento. Se emplean infusiones de albúmina 20% a través de vía central (3-4 g/kg/día), seguidas de bolo de furosemida. La proteinuria es menos grave en los casos con histologías de EMD, pudiendo no precisar terapia suplementaria<sup>11</sup>.

### Nutrición

Los aportes energéticos ascienden a unas 130 Kcal/día, con proteínas en dosis de 3-4 g/día. Se emplean fórmula artificial y lactancia materna. Precisan aportes de vitamina D y complejos vitamínicos habituales según la edad. Se deben corregir déficits de calcio y magnesio. Puede ser preciso el uso de sonda nasogástrica para conseguir estos aportes.

### Medicaciones

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se ha demostrado útil en algunos casos de SNPA reduciendo la proteinuria, en los que no existe una ausencia total de expresión de nefrina o podocina<sup>3,13</sup>. Las pérdidas urinarias de proteínas hacen que se suplementen con hormonas tiroideas y, por riesgo trombótico por pérdida de factores de la coagulación, se usa aspirina o warfarina. La pérdida de inmunoglobulinas predispone a una mayor tasa de infec-

ción. Se recomienda el uso de antibióticos por vía parenteral en sospecha de infección, no profilácticos<sup>3</sup>.

### Terapia sustitutiva: nefrectomía y trasplante

Algunos centros realizan de rutina una nefrectomía unilateral precoz para control de proteinuria, con retraso del trasplante a edad más tardía<sup>3,14</sup>. En otros centros se realiza nefrectomía bilateral precoz con diálisis peritoneal, con trasplante de injerto con un peso de unos 9-10 kg<sup>15</sup>. Un tercer manejo se ha contemplado, con trasplante renal precoz con nefrectomía en el mismo acto<sup>3</sup>. La mayoría de los pacientes se trasplantan a los 1-2 años de vida. La supervivencia a 5 años es en el paciente del 90% y del injerto del 80%<sup>3,6</sup>. Sin embargo, son pacientes que precisan re-trasplante en la edad adulta por fallo crónico del mismo.

### Recurrencia de la proteinuria postrasplante

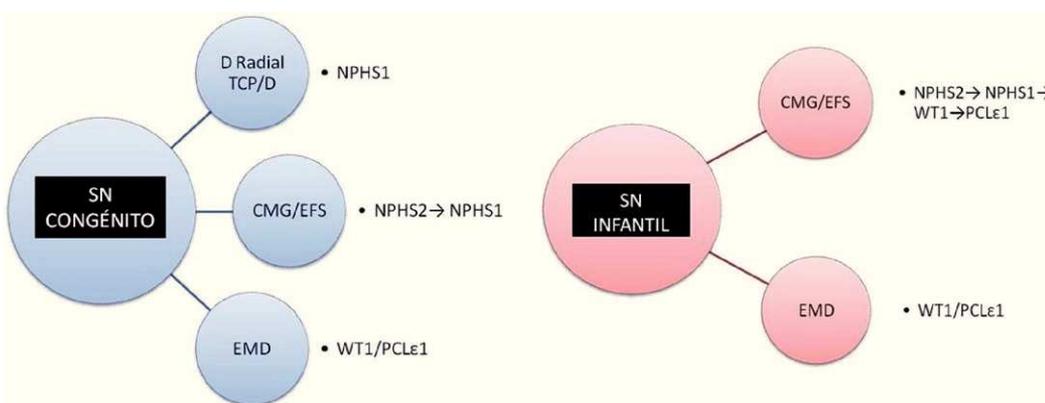
Aunque para la situación de una alteración en la barrera de filtración, el trasplante no debería conllevar recurrencia de la proteinuria, se han descrito en pacientes portadores de mutaciones en NPHS1, NPHS2, ACTN4. En muchos casos, se desconoce la causa; en otros, se ha relacionado con anticuerpos dirigidos contra proteínas indemnes en el injerto<sup>7</sup>. También es importante la iatrogenia asociada a la inmunosupresión empleada en el mantenimiento del trasplante. Hasta la fecha, no se han descrito casos de recurrencia de la enfermedad postrasplante en mutaciones de WT1<sup>4</sup>.

La donación de paciente vivo, en la que alguno de los progenitores es portador en heterocigosis y sano, debe ser cuidadosamente valorada previa al trasplante, debido a la incertidumbre de un eventual desarrollo de SN en donante y/o receptor<sup>7</sup>.

## Lectura rápida

El manejo de estos pacientes está dirigido hacia el soporte clínico de los mismos, para control de los edemas, evitar las infecciones y conseguir una nutrición adecuada. De esta manera, se consigue un estado óptimo en su evolución hacia la ERC.

El tratamiento, en la mayoría de los casos, pasa por el tratamiento renal sustitutivo. Existen diferentes vías, que tienen como nexo final el trasplante renal, habitualmente de donante cadáver. Si bien es cierto que en la mayoría de los casos se habla de un defecto estructural, no es esperable que se reproduzca la proteinuria posteriormente, pero se han descrito casos de recurrencia. En general, el pronóstico del paciente y del injerto es similar al de otras causas de trasplante renal.



**Figura 2.** Estudio secuenciado de genes en función del comienzo y de la histología. CMG: cambios mínimos glomerulares; D Radial: dilatación radial; EFS: esclerosis focal y segmentaria; EMD: esclerosis mesangial difusa; SN: síndrome nefrótico; TCP/D: tubo contorneado proximal/distal.

## Bibliografía recomendada

Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:241-52.

*Artículo de revisión donde se exponen las principales mutaciones asociadas a síndrome nefrótico en el primer año de vida SNPA desde una perspectiva clínico-genética.*

Jalanko H. Congenital nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2121-8.

*Artículo centrado en el síndrome nefrótico congénito, donde se desarrolla pormenorizadamente el tratamiento del mismo.*

Büscher AK, Weber S. The podocytopenias. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1151-60.

*Revisión actualizada de las mutaciones genéticas asociadas a las podocitopatías, con su correlación clínica.*

## Consejo genético y diagnóstico prenatal

Siempre que exista una alteración heredable en un paciente, se debe ofrecer un consejo genético a la hora de planificar la descendencia, contactando con genetistas.

En el caso de mutaciones en WT1, aunque la mayoría de las mutaciones se producen de novo, hay que plantear el escenario en el caso de mujeres XX con mutaciones en WT1 que conllevan EMD/EFS aislada. Estas tienen un desarrollo genital normal, pero pueden quedarse embarazadas y transmitir el gen mutado a su descendencia. El fenotipo depende del cariotipo: 46XY pueden desarrollar SDD o de FS; los 46XX no presentarán genitales ambiguos. En este caso, mujeres portadoras de mutaciones en WT1 que quieran quedarse embarazadas han de ser advertidas de que su descendencia puede tener un fenotipo diferente del suyo.

En el caso de mutaciones de PCLε1, se debe advertir de la variabilidad del fenotipo renal. Esto es debido a que se han descrito casos en adultos homocigotos en la mutación de este gen que permanecen asintomáticos, con descendencia afecta con EMD. Probablemente, existen además para este gen otros que actúen como modificadores, y otros factores ambientales<sup>7</sup>.

### Diagnóstico prenatal

En casos de familias con defecto conocido, se debe planificar la descendencia de forma preconcepcional, o lo más precozmente posible en caso contrario, con ayuda de genetistas. En estas circunstancias, el estudio es más dirigido al conocerse las mutaciones previamente. El SNF se ha relacionado con elevación de las cifras de alfafetoproteína (AFP) en líquido amniótico y sangre materna desde el segundo trimestre. Esta proteína se eleva en alteraciones estructurales, como defectos del tubo neural y de la pared abdominal. En estos casos, si la ecografía no detecta esas alteraciones, hay alta sospecha de mutaciones en NPHS1. En el caso de familias sin casos previos de SNF una elevación de AFP debe confirmarse posteriormente, ya que los portadores sanos elevan transitoriamente AFP con normalización posterior<sup>3,16</sup>. Por tanto, estos casos se deben confirmar por estudio de mutaciones.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía



- Importante
- ● Muy importante
- Epidemiología
- Ensayo clínico controlado

1. Bueno Fernández A, Peña Muñoz M, Blasco Alonso J. Síndrome nefrótico en el primer año de vida. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, editores. *Nefrología pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Aula Médica; 2006. p. 295-301.
2. Jalanko H. Congenital nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2121-8.
3. ● Büscher AK, Weber S. The podocytopenias. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1151-60.
4. Bellorín-Font E, Carlini CG. Fisiopatología de la proteinuria. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, editores. *Nefrología pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Aula Médica; 2006. p. 275-80.
5. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2006;69:2131-47.
6. ● Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:241-52.
7. Benoit G, Machuca E. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1621-32.
8. Peña A, Mendizábal S. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología Pediátrica [monografía en internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [consultado 24 Sept 2013]. Disponible en [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14\\_3.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14_3.pdf)
9. Machuca E, Benoit G, Nevo F, Tête MJ, Gribouval O, Pawtowski A, et al. Genotype-phenotype correlations in non-finnish congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1209-17. EPI
10. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*). *Pediatr.* 2007;119:e907-19.
11. Niaudet P. En: Rose BD, editor. *Congenital an infantile nephritic syndrome*. UpToDate, Waltham, 2009.
12. VanDeVoorde R, Witte D, Kogan J, Goebel J. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr.* 2006;118:e501-5.
13. Kovacevic L, Reid CJD, Rigden SPA. Management of congenital nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:226-30.
14. Coulthard MG. Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy. *Pediatr Nephrol.* 1989;3:451-3.
15. Kim MS, Primack W, Harmon WE. Congenital nephritic syndrome: preemptive bilateral nephrectomy and dialysis before renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:260-3.
16. Männikkö M, Kestilä M, Lenkkeri Ü, Alakurtti H, Holmberg C, Leisti J, et al. Improved prenatal diagnosis of the congenital nephritic syndrome of the Finnish type based on DNA analysis. *Kidney Int.* 1997;51:868-872.