

# Boli Genetice Renale



# Clasificarea

- Boli monogenice
  - ADPKD
  - ARPKD
  - Sindromul Alport
  - Boala Fabry
  - Sindromul Bartter și Gitelman
  - Boala von Hippel-Lindau
  - Diabet insipid nefrogen
  - Nefronoftisis
- Boli multifactoriale sau complexe
  - CAKUT – Anomalii congenitale a rinichilor și tractului urinar

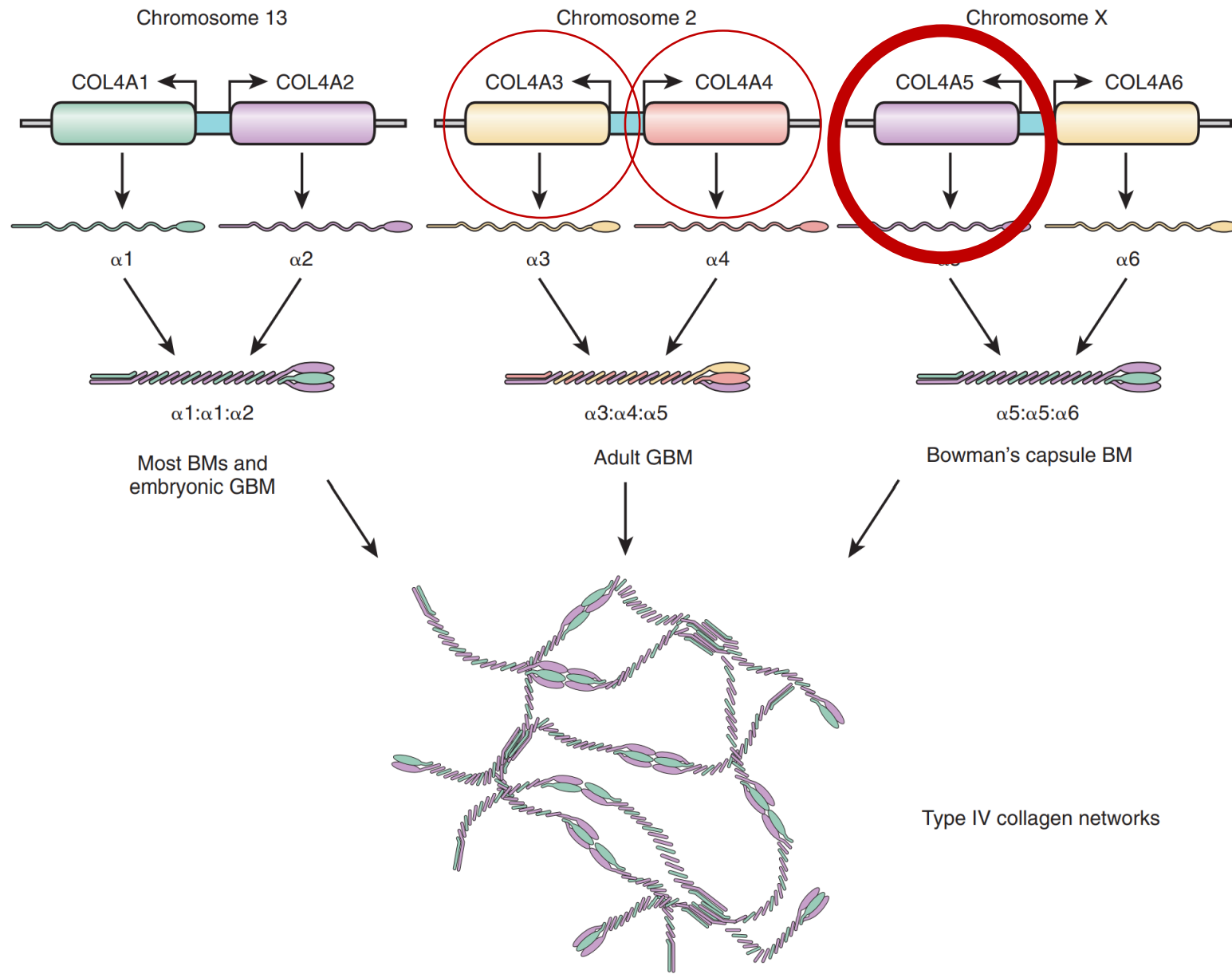
<b>Boli Renale sau sindromul</b>	<b>Gene</b>	<b>Proteins/Products</b>
<b>Sindromul Alport (X linked)</b>	COL4A5	Colagen tip IV lanțul α5
<b>Sindromul Alport (autosomal recesiv)</b>	COL4A3	Colagen tip IV lanțul α3
	COL4A4	Colagen tip IV lanțul α4
<b>Sindromul Alport cu leiomiomatosis (X linked)</b>	COL4A5 and COL4A6	Colagen tip IV lanțul α5 și α6
<b>Hematuria familială benignă (autosomal dominant)</b>	COL4A4	Colagen tip IV lanțul α4
<b>Autosomal dominant polycystic kidney disease 1 (PKD1)</b>	PKD1	Polycystin 1
<b>Autosomal dominant polycystic kidney disease 2 (PKD2)</b>	PKD2	Polycystin 2
<b>Autosomal recessive PKD</b>	PKD3	Polycystin ?
<b>Boala VonLippel-Lindau (VHL)</b>	TSC/VHL	Proteina VHL
<b>Nephrogenic diabetes insipidus (X- linked)</b>	ADHRV2	Vasopresin receptor V2
<b>Nephrogenic diabetes insipidus (autosomal recessive)</b>	AQP2	Aquaporin 2
<b>Hypercalcemia hypocalcurică familială</b>	CASR	Ca <sup>2+</sup> sensing receptor
<b>Nefrolotiaza recesivă X- linked</b>	CLCN5	Cl <sup>-</sup> canal
<b>Rahitism X- linked recessive hipofosfatic</b>	CLCN5	Cl <sup>-</sup> canal
<b>Boala Fabry (X- linked)</b>	GLA	α-galactosidaseA (α-galA)
<b>Juvenile nephronophthisis</b>	NPHP1	
<b>Steroid resistant nephrotic syndrome</b>	NPHS2	podocin

# Sindromul Alport

- Clasic se prezintă prin triada:
  - Istoric familial de nefropatie progresivă
  - Surditate sensoneuronală
  - Anomalii oculare
- Afectează ~1 din 5000 de nașteri

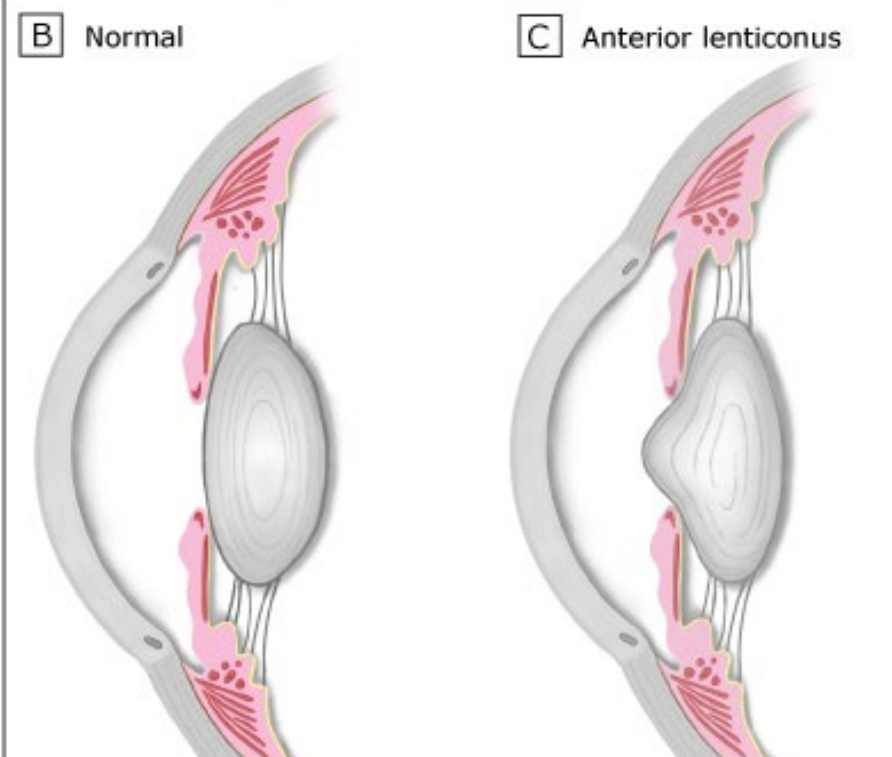
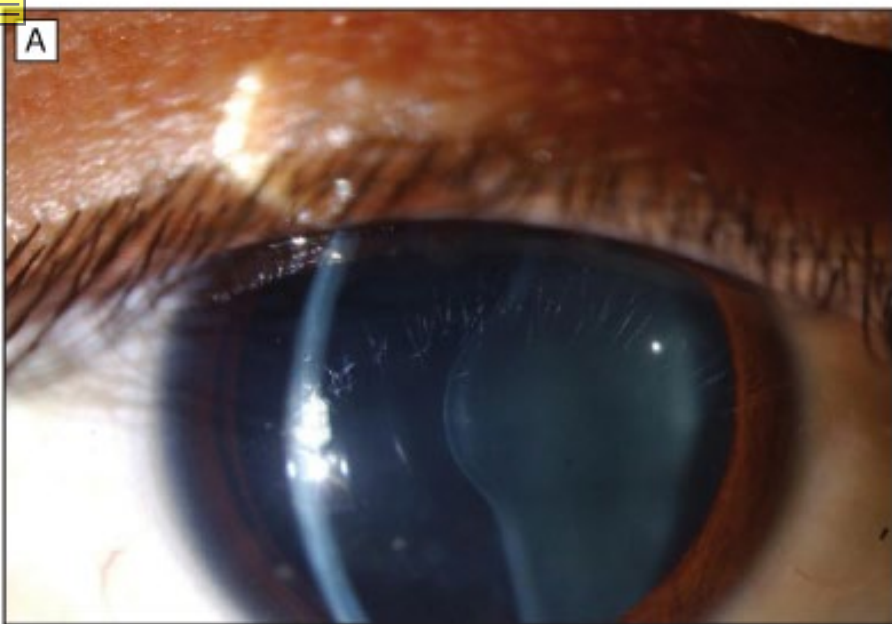


- Formarea defectuoasă a membranei bazale din glomerul, cohlee și ochi.
- Deși moștenirea este variată, o mutație X-linkată în gena *COL4A5* (>200 de mutații descrise) care codifică colagen tip 4  $\alpha 5$  reprezintă 80% din cazuri.
- Afectat ♂, cu ♀ purtătoare.
- Formele autozomal recesive reprezintă ~15% și autozomal dominate ~5% (gena *COL4A3/COL4A4* pe cromozomul 2)



# Clinic

- Proteinuria (de obicei de nivel nefrotic  $>3,5$  g/24h) și TA  $\uparrow$  apar în adolescență. Progresia BCR  $\rightarrow$  BCRT până în decada a 3-4-a a vieții (~2% din pacienții care necesită TSFR)
  - Severitatea este adesea consistentă în cadrul unei familii.
  - Surditate senzorială (de frecvență înaltă) și lenticonus anterior (conic, care duce la vedere distorsionată ~20%)
  - Purtătoarele ♀ de genă defectă X-linkate - doar hematurie microscopică. Dar pot dezvolta proteinurie și progresia către BCRT în a 5-a decadă a vieții în ~10-15%
- Forma autozomal recesivă este similară cu forma X-linkată la bărbați.
- Forma autozomal dominantă este foarte eterogenă



# Manifestări oculare în sindromul Alport



# Investigații

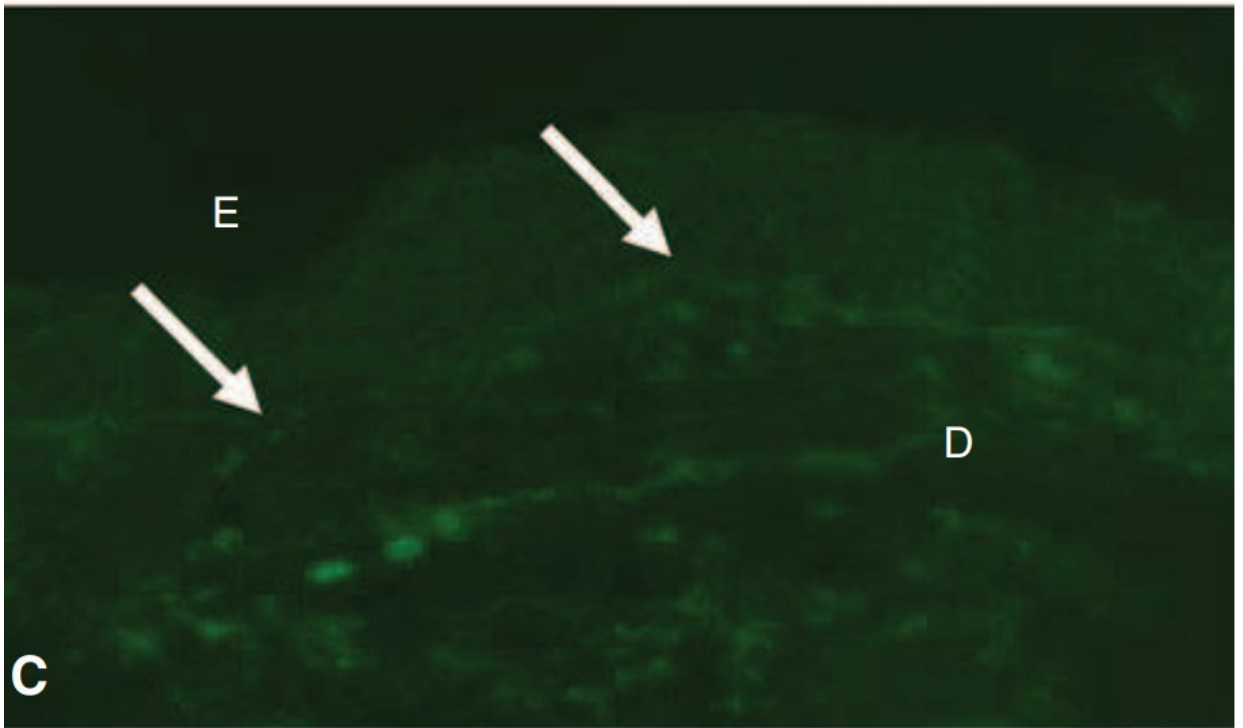
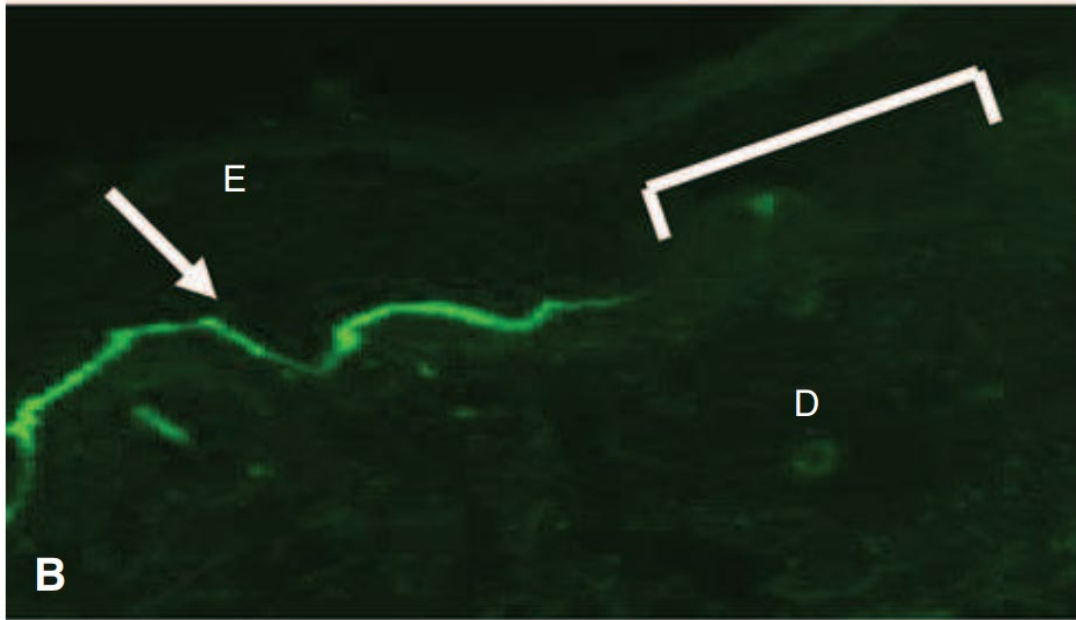
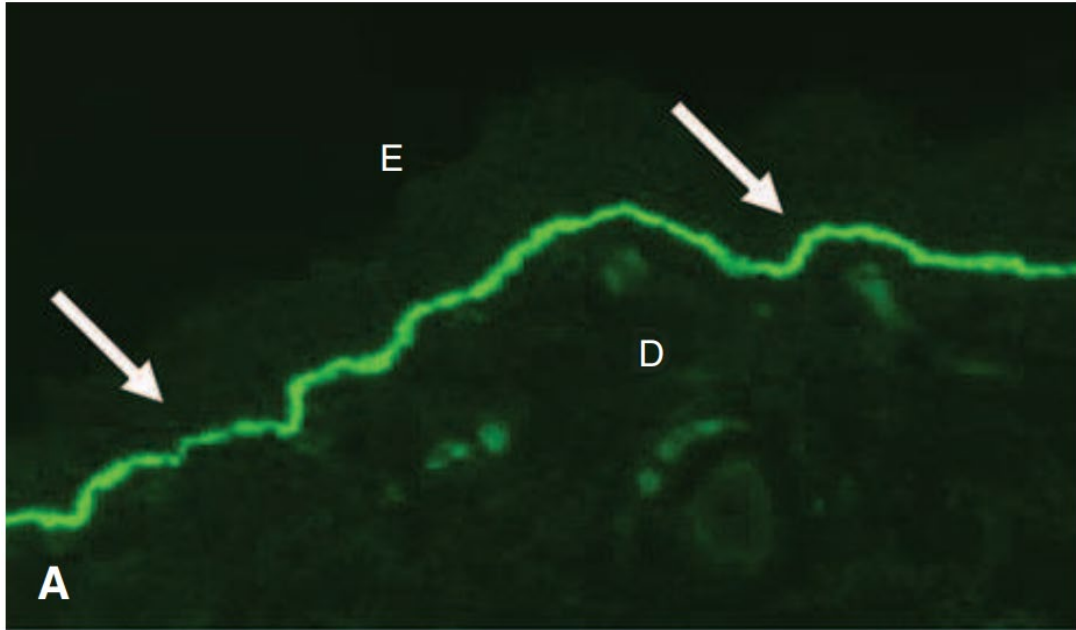
- Trebuie de investigat anamneza heredocolaterală
- Analiza generală de urină, albuminuria, creatinina și ureea serică, RFGe, albumina, ionograma
- Audiometria pentru determinarea deficitului de auz subclinic
- Evaluarea oftalmologică
- Biopsia pielii cu colorare negativă a colagenului tip IV  $\alpha 5$  - mai puțin invazivă ca biopsia renală.

# Teste genetice moleculare

- Metoda diagnostică preferabilă din cauza că este noninvazivă și poate fi extrem de exactă
- Deoarece progresia bolii renale poate fi dependentă de mutația specifică, analiza moleculară poate da mai multe date prognostice decât biopsia renală sau a pielii.
- **Secvențierea de nouă generație** permite analiza simultană a genelor *COL4A3*, *COL4A4*, și *COL4A5*, e mai ieftină și mai rapidă
- Dimensiunea mare și conținutul înalt de GC în gena *COL4A5* redă analiza directă mutațională a ADN-ului genomic dificilă din punct de vedere tehnic.

# Biopsia renală

- Glomeruloscleroză nespecifică și cicatrici tubulo-interstițiale la MO (în special dacă creatinina serică ↑). MBG subțiată la ME.
- Colorarea MBG cu colagen tip 4 a lanțurilor  $\alpha$  este informativă.
  - În sindromul Alport autozomal recesiv și X-linkat, lanțurile  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ , și  $\alpha 5$  sunt absente (cu pattern mozaic la ♀ purtătoare)
  - În sindromul Alport autozomal recesiv, lanțurile  $\alpha 4$  sunt  $\alpha 5$  absente, iar în boala membranelor bazale subțiri, distribuția lanțurile  $\alpha$  este păstrată.



# Evaluarea diagnostică a sindromului Alport



# Management sindromului Alport

- Nu există tratament specific pentru sindromului Alport. Ca în alte nefropatii progresive, controlul TA și proteinuriei, utilizarea IECA/ARA și c
- Evaluarea anuală a microalbuminuriei și proteinuriei o dată ce diagnosticul de sindrom Alport este determinat, sau la copii care au risc, de la începutul primului an de viață.
- Terapie de blocare a sistemului angiotenzinic la pacienții care au proteinurie.
- Terapie de blocare a sistemului angiotenzinic la bărbați care au un risc înalt de a progresa către BRCT până la 30 ani.
- Prevenirea și tratamentul complicațiilor BCR
- Transplantul renal este opțiune preferabilă în loc de hemodializă la pacienții cu BCRT
- Nu sunt metode specifice pentru a corecta deficitul de auz sau viziune, doar metode de suport (ochelari, aparate auditive)

# Management

- În <5%, pacienții transplantați cu Alport pot dezvolta *de novo* anticorpi anti-MBG -> GNRP (colagenul tip 4  $\alpha$ 5 al donatorului este recunoscut ca non-self)
  - Totuși NU ESTE o contraindicație pentru transplant
- Membrii familiei trebuie screenați pentru hematurie și  $\uparrow$ TA.
- Trebuie oferit consiliere genetică.

# Boala membranelor bazale subțiri

- Se mai întâlnește cu denumirea "hematurie familială benignă"
- O patologie familială autozomal dominantă frecventă care se prezintă cu hematurie microscopică, și aproape întotdeauna cu funcția renală normal
- MGB normală are o grosime  $\pm 350\text{nm}$ , însă în boala membranelor bazale subțiri  $<200\text{ nm}$  (deși structura normală)



# Boala membranelor bazale subțiri . Epidemiologia.

- Prezentă în ~5% din studiile post-mortem și la evaluarea potențială a donatorilor vii
- Studiile pe grefele renale pretransplant sugerează că frecvența membranei bazale subțiri în populația generală poate ajunge până la 5-9%.
- Însă boala membranelor bazale subțiri este clinic diagnosticată la <1% din populație.

# Boala membranelor bazale subțiri. Patogeneza.

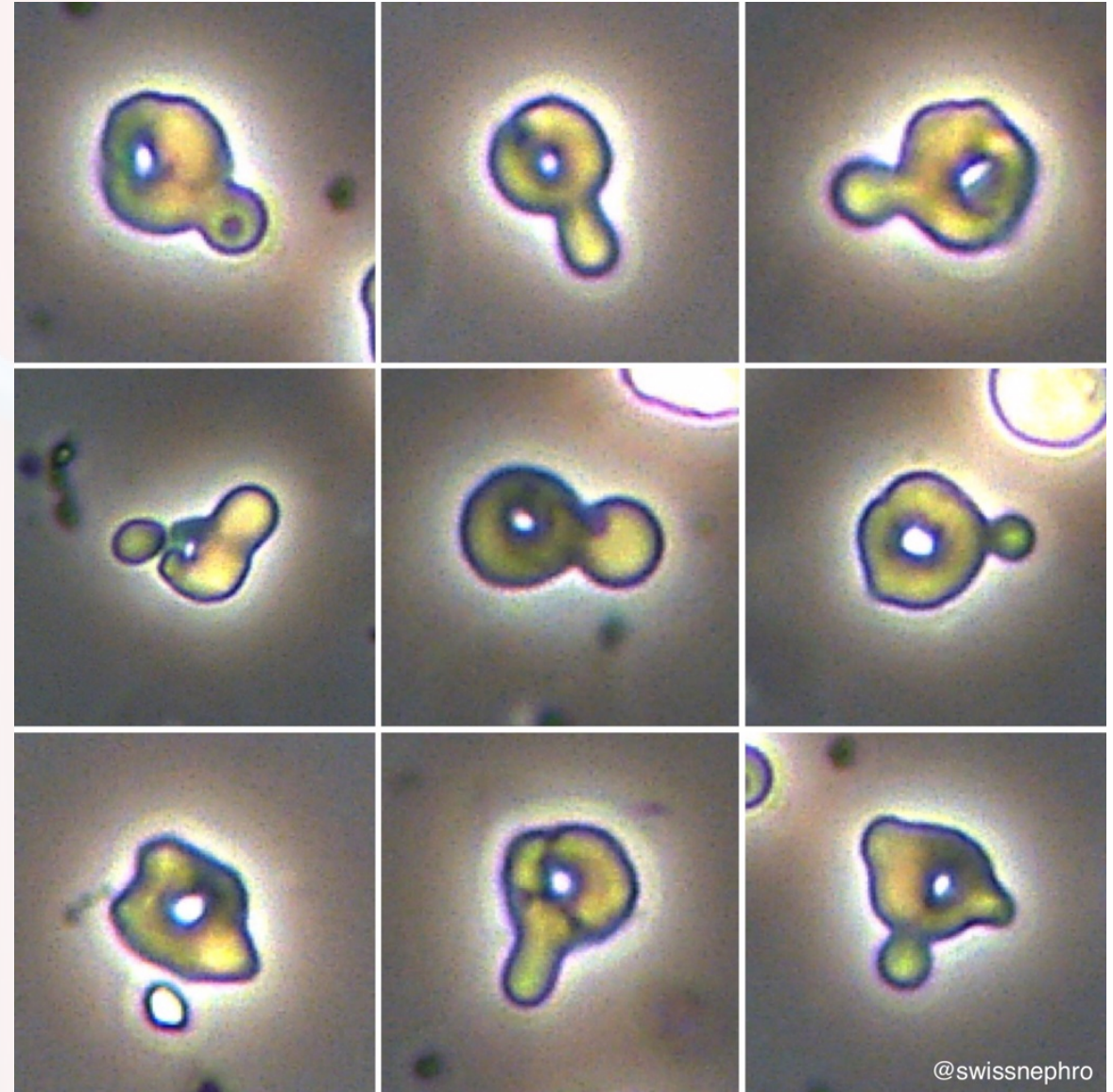
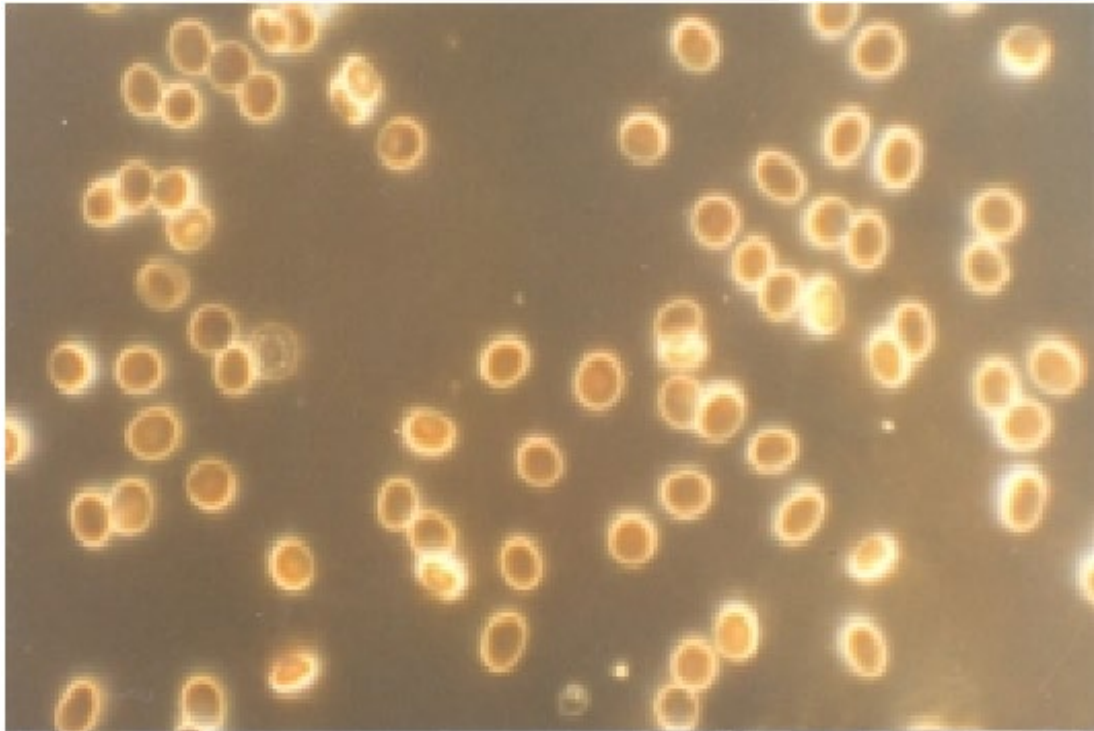
- Se suspectează că pacienții cu boala membranelor bazale subțiri au același defect genetic ca și pacienții cu sindromul Alport (unde membrana bazală subțire este subțire la începutul bolii)
- Pacienții cu boala membranelor bazale subțiri care au mutații heterozigotice în *COL4A3*/*COL4A4*, se consideră "purtători" de sindromul Alport autozomal recesiv deoarece mutațiile în aceste gene pot cauza sindromul Alport.
- Aproximativ 40-50% din purtătorii heterozigotice a mutațiilor *COL4A3* sau *COL4A4* în Alport se pot prezenta cu microhematurie

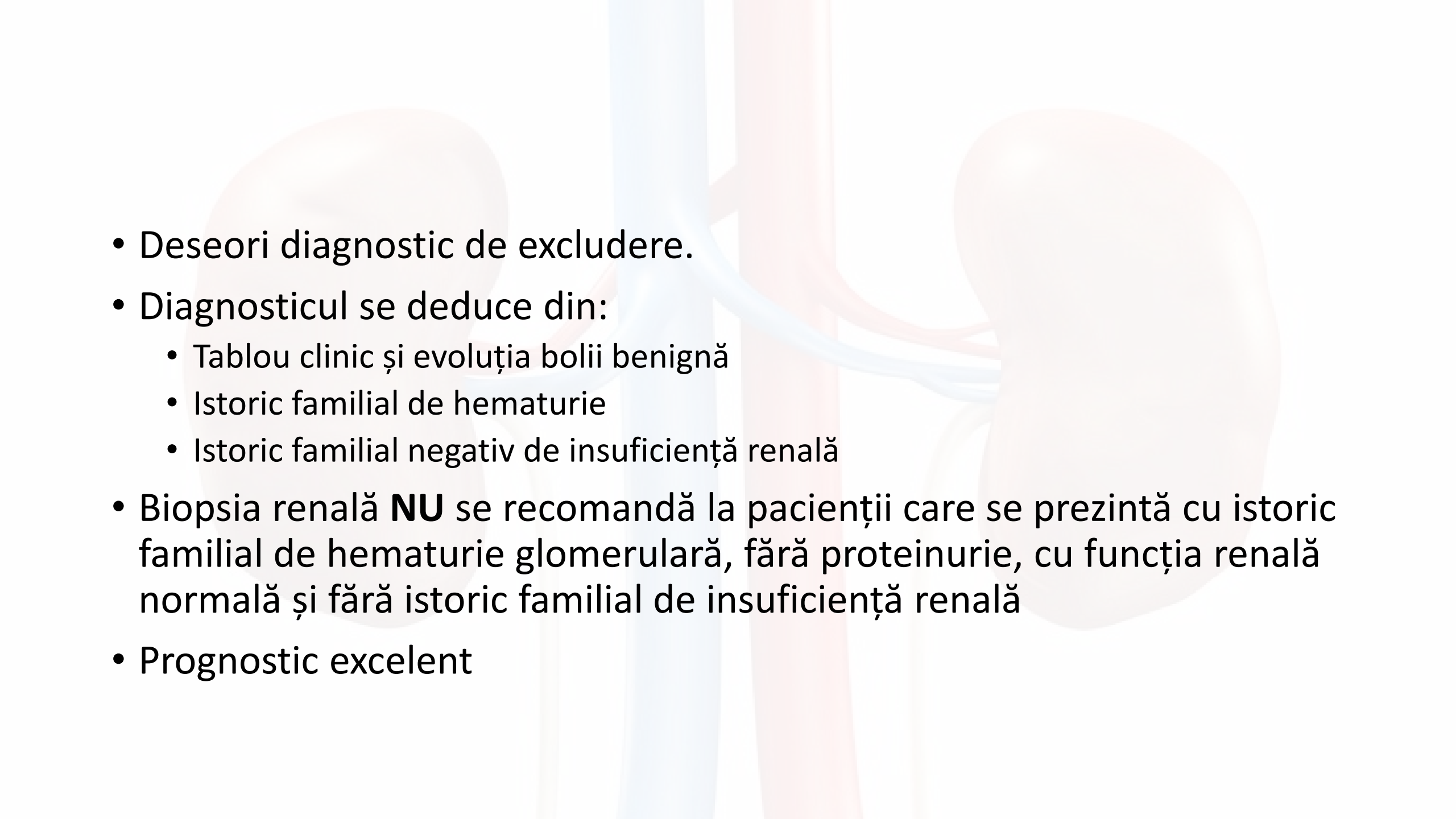
- Defectul cel mai probabil este în integrarea colagenului tip IV în MBG, care rezultă într-o funcție parțial dereglată a MBG
- 40% din familiile cu mutații în *COL4A3/COL4A4*
- Mutațiile în *COL4A3/COL4A4*, probabil reprezintă spectrul benign a sindromului Alport
- Nu au fost identificați alte poziții genetice în boala membranelor bazale subțiri

# Boala membranelor bazale subțiri.

## Simptome și semne

- Probabil cauza la ~25% din pacienții care se prezintă cu hematurie microscopică (majoritatea din acestor pacienți nu vor efectua biopsia renală)
- Hematuria macroscopică în ~20%.
- Proteinurie, TA↑ sunt RARE.
- NU prezintă manifestări extrarenale.



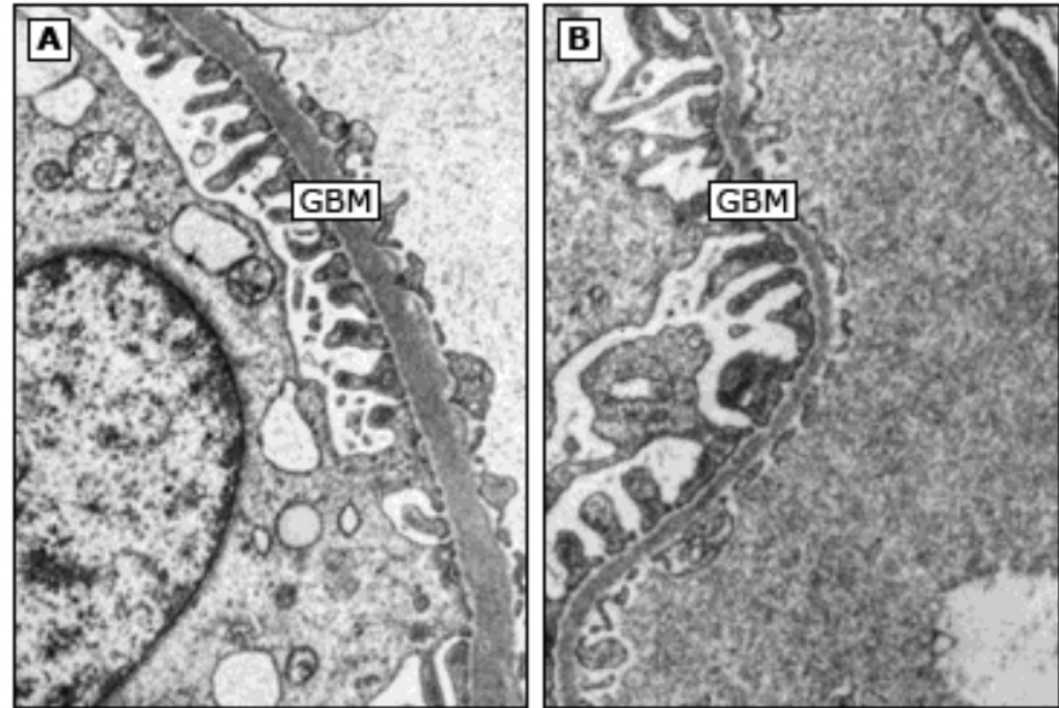
- 
- Deseori diagnostic de excludere.
  - Diagnosticul se deduce din:
    - Tablou clinic și evoluția bolii benignă
    - Istoric familial de hematurie
    - Istoric familial negativ de insuficiență renală
  - Biopsia renală **NU** se recomandă la pacienții care se prezintă cu istoric familial de hematurie glomerulară, fără proteinurie, cu funcția renală normală și fără istoric familial de insuficiență renală
  - Prognostic excelent

# Indicații de biopsie renală

- Când se suspectă boala membranelor bazale subțiri cu proteinurie
- Sau când pacientul prezintă doar hematurie și:
  - Pacientul este evaluat pentru a fi donator de rinichi
  - Pacientul planifică o familie cu o persoană care de asemenea are hematurie izolată

# Microscopie

- Microscopie optică normală.
- Microscopie electronică – micșorarea în grosime a MBG





# Management

- Pacienții cu boala membranelor bazale subțiri trebuie reasigurați.  
Monitorizare anual (analiza generală de urina, albuminuria, tensiunea arterială și RFGe)
- Dacă este proteinurie
  - IECA sau ARA

# Boala membranelor bazale subțiri vs Alport

	Boala membranelor bazale subțiri	Alport
Hematuria	+ până la +++	++
Proteinuria	±	+++ (>3 g/zi)
Tensiunea arterială ↑	-	+++
Insuficiență renală	±	+++
Surditate/lenticonus	-	++
Istoric familial de BCRT	-	+
Transmisie de la tată la fiu	+	- (dacă X-linkată)

# Boala Fabry

- Cauzat de deficiența ereditară a enzimei  **$\alpha$ -galactozidaza A** ( $\alpha$ -Gal A)

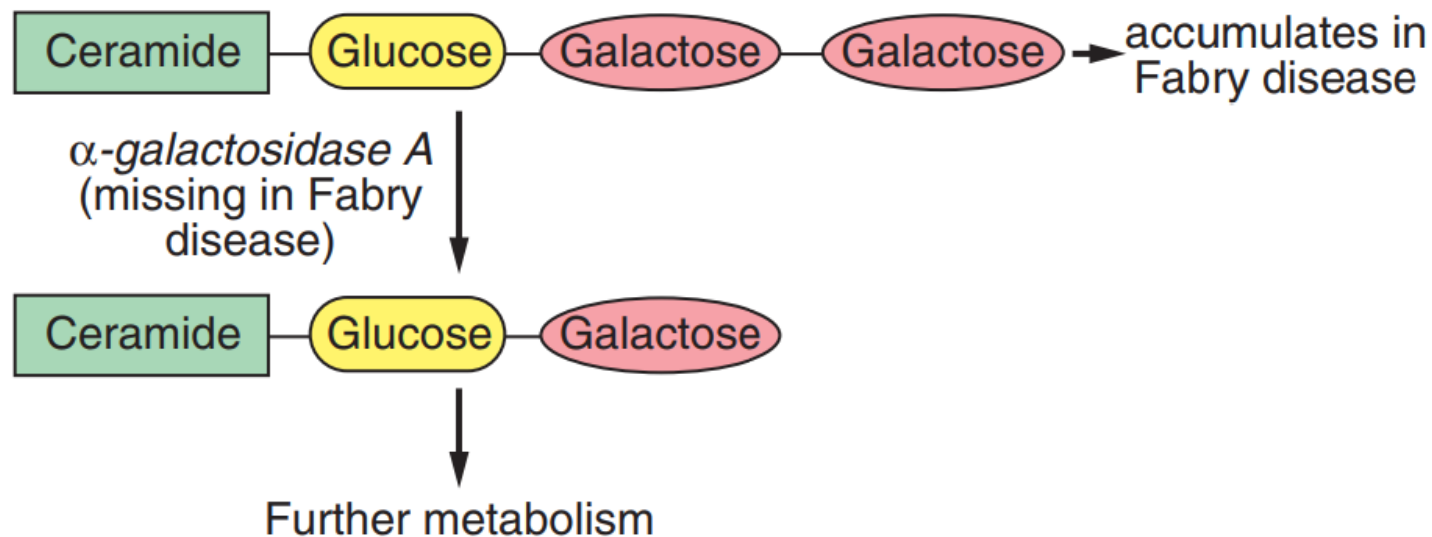


- rezultă la acumularea intracelulară de reziduuri terminale  $\alpha$ -galactozil ale glicosfingolipidelor neutre

# Patogeneza

- >500 mutații în gena GLA, localizată pe cromozomul X, care pot cauza boala Fabry

## Ceramide Trihexosidase Pathway in Fabry Disease



# Manifestări clinice

Boala multisistemică

## Copilărie

Acroparestezie, poate fi severă

Telangiectazie pe urechi, conjunctivă

Hipohidroză, intoleranță la căldură și exerciții fizice

Greață, diaree și dureri abdominale

Fenomenul Raynaud

Dereglări oftalmologice (cornea verticillata)

## Tinerete

Angiokeratoame extinse, telangiectazie

Albuminurie, hematurie

Greață, diaree și dureri abdominale

Febră, anhidroză

Proteinurie

Cornea verticillata, tortuozitatea vaselor conjunctive și limfedemul

## 30 - 40 ani

Boli cardiace: hipertrofie ventriculară stângă, dereglări de conducere și ritm, boli valvulare și boli coronariene

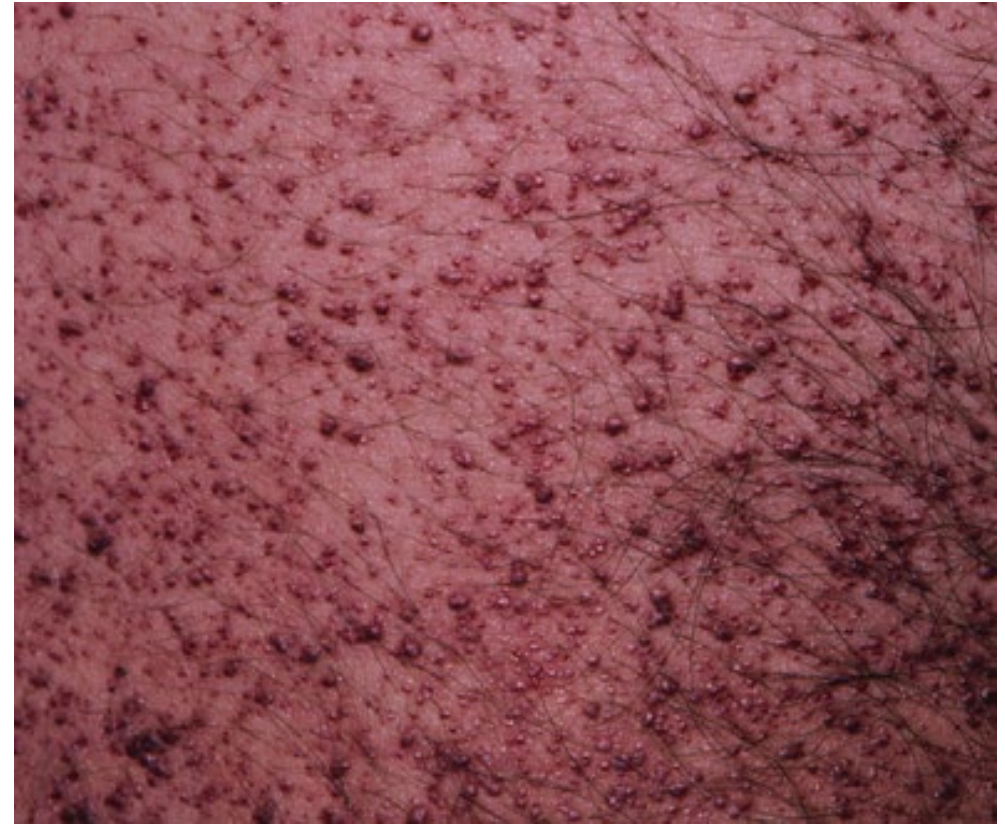
Insuficiență renală cu proteinurie

Accidente vasculare cerebrale ischemice

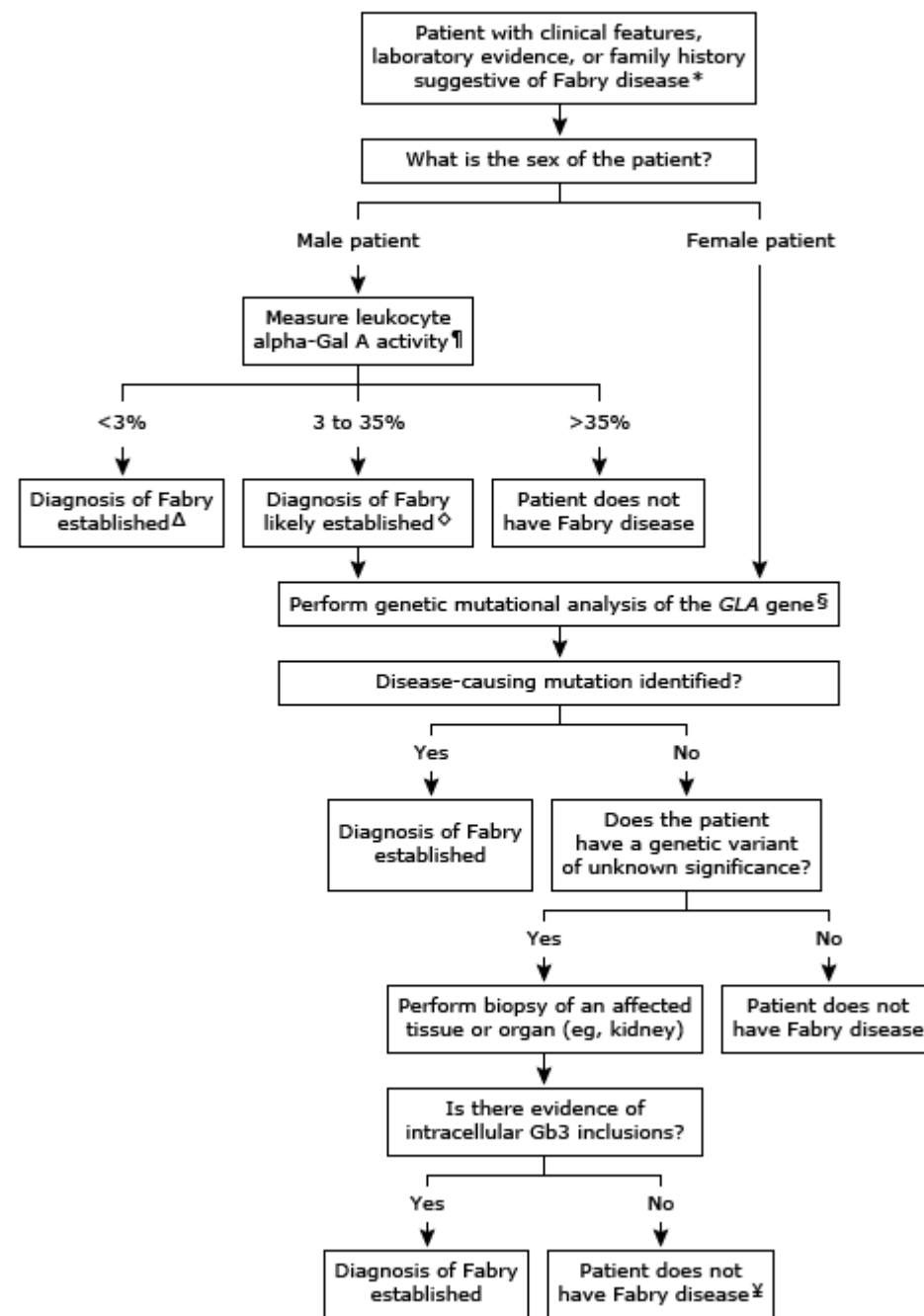
Neuropatie progresivă cu fibre mici : acroparestezie, pierderea percepției de cald și frig

Greață, diaree și dureri abdominale

Angiokeratoamele sunt distribuite simetric pe trunchi



# Diagnostical bolii Fabry



# Management

- Terapia de supleere enzimatică cu  $\alpha$ -Gal A recombinată uman (**agalsidase**):
  - IV: 1 mg/kg la fiecare 2 săptămâni
    - 5 mg - \$1,040.40
    - Costul estimativ cu Fabrazyme<sup>®</sup> (agalsidaza- $\beta$ ) pentru un an pentru un pacient \$300.000 în SUA și E
- Migalastat
  - Agent farmacologic *per os* care se leagă cu specific de forma mutantă a enzimei  $\alpha$ -Gal A și o stabilizează
  - Facilitează transportul enzimei în lizozim și crește activitatea acesteia



# Tratament nespecific

- Inhibitorii IECA și ARA
- Dializa
- Transplantarea
- Tratamentul durerilor neuropatice
- Tratamentul angiokeratoamelor

# Prognostic

- Supraviețuirea este substanțial redusă la bărbații cu boala Fabry clasică
- Până ca dializa să fie disponibilă, pacienții decedau în a 4-a decadă a vieții, disponibilitatea dializei a prelungit viața cu zece ani
- Supraviețuirea medină cumulativă este de 50 ani, cu puțini indivizi care trec de 60 ani.

# Sindroamele Bartter și Gitelman

- Mai este cunoscută ca *hipomagnesemia-hipokalemia tubulară cu hipocalciuria*
- Dereglarea **autosomal recesivă** cu următoarele caracteristici metabolice
  - Hipokalemia
  - Alcaloza metabolică
  - Hiperreninemia
  - Hiperplazia aparatului juxtaglomerular (sursa reninei din rinichi)
  - Hiperaldosteronism

# Prevalența

- Sindromul Gitelman este o patologie mai frecventă ca sindromul Bartter
- Prevalența sindromului Gitelman a fost estimată la 1-10 din 40.000
  - Comparativ cu sindromul Bartter – 1 din 1.000.000
    - Prevalența mai joasă a sindromului Bartter poate fi explicată din motiv că indivizii decedează prenatal sau la naștere, până ca diagnosticul să fie pus

Boala	Genă afectată	Produsul genetic	Prezentarea clinică	Studii funcționale
<b>Sindromul Bartter type I</b>	SLC12A1 Autosomal Recessive	NKCC2	Sindromul Bartter antenatal (sindromul de hiperprostaglandine E), polihidramios, prematuritate și nefrocalcinoză	Redusă capacitatea de concentrare și diluare
<b>Bartter syndrome tip II</b>	KCNJ1 Autosomal Recessive	ROMK	Sindromul Bartter antenatal, polihidramios, prematuritate, nefrocalcinoză și hiperkalemie tranzitorie	Redusă capacitatea de concentrare și diluare
<b>Bartter syndrome tip III</b>	CLCNKB Autosomal Recessive	CLC-Kb	Sindromul classic Bartter	Redusă capacitatea de concentrare și diluare
<b>Bartter syndrome tip IVA</b>	BSND Autosomal Recessive	Barttin (beta-subunit of CLC-Ka and CLC-Kb)	Sindromul Bartter antenatal (sindromul de hiperprostaglandine E), surditate sensorineural, polyhydramnios, și prematuritate	Redusă capacitatea de concentrare și diluare
<b>Bartter syndrome tip IVB</b>	CLCNKA and CLCNKB Autosomal Recessive	CLC-Ka and CLC-Kb	Sindromul Bartter antenatal (sindromul de hiperprostaglandine E), surditate sensorineural,	Redusă capacitatea de concentrare și diluare
<b>MAGED2 mutation Bartter syndrome</b>	MAGED2	Melanoma-associated antigen D2	Sindromul Bartter antenatal, pierderea tranzitorie a sării la copii care supraviețuiesc, manifestări extrarenale, polihidramios.	Defectele tubulare renale se îmbunătățesc la nou-născuții care supraviețuiesc
<b>Hypocalcemia with renal salt wasting</b>	CASR Autosomal Dominant	CaSR	Sindromul Bartter cu hipocalcemie	Redusă capacitatea de concentrare și diluare
<b>Gitelman syndrome</b>	SLC12A3 Autosomal Recessive	NCC	Sindromul Gitelman	Capacitatea de concentrare normală/aproape normală și redusă capacitatea de diluare

# Diagnostic

- Diagnostic de excludere
- Se suspectează la pacienții cu hipokalemie, alcaloză metabolică și tensiune arterială normal sau scăzută care nu poate fi explicată.

# Tratament

- Defectele tubulare nu pot fi corectate
- Tratamentul este ținut pentru a minimaliza efectele volumului scăzut extracelular (și ca urmare creșterea reninei, aldosteronului și la unii pacienți a prostaglandinelor), de asemenea pentru a corecta deficitul de volum și dereglările electrolitice.
- Suplemente de natriu, potasiu și magneziu
- AINS și medicamente care blochează schimbul tubular de Na/K
- Inhibitorii angiotensinei
- Transplantul renal – corectează defectele tubulare

# Boala von Hippel-Lindau (vHL)

- Sindrom ereditar, autozomal dominant manifestat de o varietate de tumori benigne și maligne
- Afectează 1 din 36.000 oameni



- Manifestările inițiale a bolii pot apărea în copilărie și adolescență sau mai târziu (vârsta medie de aproximativ 26 ani)
- Spectrul tumorilor asociate cu vHL:
  - Hemangioblastoamele SNC-ului
  - Hemangioblastoame retiniene
  - Carcinoame cu celule renale clare
  - Feocromocitom
  - Tumori a sacului endolimfatic din urechea medie
  - Chistadenoame seroase și neuroendocrine în pancreas
  - Chistadenoame papilare a epididimiului și ligamentului lat

## 2 tipuri de boala vHL

- Bazat pe probabilitatea de a dezvolta feocromocitom
  - **Tip 1** – au un risc substanțial mai scăzut de a dezvolta feocromocitom (tip 1A) și risc mai scăzut de a dezvolta feocromocitom și carcinom cu celule renale (tip 1B)
  - **Tip 2** – risc crescut de feocromocitom
    - Tip 2 este subdivizat după riscul de a dezvolta carcinom cu celule renale (CCR)
      - Tipul 2B au o incidență scăzută de a dezvolta CCR
      - Tipul 2B au o incidență înaltă de a dezvolta CCR
      - Tipul 2C au o risc înalt de a dezvolta feocromocitom fără CCR sau hemangioblastom

# Management

- Chirurgical – pentru a extirpa CCR
  - Când este posibil, de efectuat nefrectomia parțială (cu păstrarea țesutului normal)
- Nefrectomia bilaterală și transplantul renal pot fi considerate ca alternative
- Medicamentele care inhibă calea pVHL-HIF-VEGF (inhibitorii tirozin kinazei, sunitib, sorafenib și anticorpilor monoclonali anti-VEGF bevacizumab) au fost studiați și pare a avea un efect terapeutic util.

# Nefronoftizis

- O boală cauzată de un grup de boli renale chistice autozomal recesive, care progresează tipic spre BCRT.
- Cauzat de mutații într-un număr mare de gene, care codifică proteinele care au rol în funcția cililor, corpilor bazali și centromerilor, ce pot duce la manifestări renale și extrarenale



# Mutațiile genelor și proteinele afectate legate de nefronoftizis și alte sindroame asociate

Gena	Proteinele	Manifestări clinice/sindromul
NPHP1	Nephrocystin-1	NPH, SLS, JBTS
NPHP2/INVS	Inversin	NPH, SLS, HF, situs inversus
NPHP3	Nephrocystin-3	NPH, SLS, HF, MKS
NPHP4	Nephrocystin-4/Nephroretinin	NPH, SLS
NPHP5/IQCB1	Nephrocystin-5/IQ motif containing B1	NPH, SLS, LCA
NPHP6/CEP290	Centrosomal protein 290	NPH, SLS, LCA, JBTS, MKS,
NPHP7/GLIS2	GLI similar 2	NPH
NPHP8/RPGRIP1L/MKS5	RPGRIP1-like	NPH, SLS, JBTS, MKS
NPHP9/NEK8	NIMA-related kinase 8	NPH, SLS
NPHP10/SDCCAG8/SLSN7	Serologically defined colon cancer antigen 8	NPH, SLS, BBS-like
NPHP11/TMEM67/MKS3	Transmembrane protein 67	NPH, JBTS, MKS, HF
NPHP12/TTC21B	Intraflagellar transport protein 139	NPH, JBTS, JATD, BBS
NPHP13/WDR19	WD repeat domain 19/IFT protein 144	NPH, JATD, SBS
NPHP14/ZNF423	Zing finger protein 423	NPH, JBTS
NPHP15/CEP164	Centrosomal protein 164	NPH, SLS, JBTS, BBS
NPHPL1/XPNPEP3	X-prolyl aminopeptidase 3	NPH
TMEM216/JBTS2/MKS2	Transmembrane protein 216	NPH, JBTS, MKS
AH11/JBTS3	Jouberin	NPH, JBTS
CC2D2A/MKS6	Coiled coil and C2 domain containing 2A	NPH, JBTS, MKS
ATXN10	Ataxin 10	NPH, JBTS, HF
IFT43	Intraflagellar transport protein 43	NPH, SBS
IFT122	Intraflagellar transport protein 122	NPH, SBS
IFT140	Intraflagellar transport protein 140	NPH, JATD, SMS
CEP41	Centrosomal protein 41	NPH, JBTS

- Trei variante clinice, după vârsta de debut a BCRT:
  - Infantilă – 1 an
  - Juvenilă – 13 ani
  - Adolescentă – 19 ani
- Diagnosticul de nefronoftizis se pune după manifestările clinice caracteristice și testul genetic pozitiv

# Management

- Nu există terapie specifică pentru nefronoftizis
- Tratament de suport:
  - Menținerea echilibrului hidric și electrolitic
  - Tratamentul anemiei
- Transplantatul renal este metoda preferată de substituție a funcției renale, deoarece prognosticul este excelent (dereglarea tubulară nu reapare pe rinichiul transplantat)

# Anomaliile congenitale ale rinichilor și căilor urinare (CAKUT)

- CAKUT constituie 20-30% din anomaliile identificate prenatal
- Defectele pot fi
  - Unilaterale
  - Bilaterale
  - Coexistă cu alte anomalii

Tipul de malformație
Dilatarea tractului urinar superior
Rinichi polichistic displastic unilateral
Agenezie unilaterală renală
Agenezie/disgenezie bilaterală renală
Rinichi polichistic
Rinichi supranumerari
Rinichi ectopic
Valve uretrale posterioare
Chist solitar
Exstrozia vezicii
Malformații multiple



# Tehnologii în dezvoltarea pentru tratamentul bolilor genetice



- **Terapia genică**

- Introducerea unei sau a unor gene exogene în diferite celule

- **Editarea genetică**

- CRISPR-Cas9

- **Gene silencing**

- Reducearea expresiei unei sau unor gene