

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Giugno 2006

numero 6

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

I meccanismi della proteinuria (parte seconda)

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Le forme ereditarie di proteinuria comprendono un gruppo eterogeneo di malattie renali, nelle quali predominano i segni e i sintomi della disfunzione glomerulare e della proteinuria. Gli approfondimenti in questo settore hanno permesso di conoscere meglio i meccanismi della filtrazione glomerulare e le cause della proteinuria. Una volta di più gli esperimenti spontanei della natura ci permettono di conoscere i più intimi meccanismi della fisiologia. Un articolo di revisione di tutti questi aspetti della fisiopatologia renale è comparso di recente in letteratura: Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 2006;354:1387-401). La pubblicazione comprende 106 voci bibliografiche; gli autori lavorano al Karolinska Institut di Stoccolma e all'Istituto di Biotecnologia dell'Università di Helsinki. Come sarà possibile rilevare dalla lettura, la funzionalità della filtrazione glomerulare è divenuta oggi quanto mai complessa; la difficoltà risiede soprattutto nell'introduzione di una nuova terminologia. Quella che segue è la II parte della revisione (la prima parte è riportata sul numero di maggio).

SINDROMI PROTEINURICHE EREDITARIE

Nella Tabella 1 sono riportate le sindromi proteinuriche geneticamente determinate. Alcune di queste sindromi possono essere diagnosticate accuratamente secondo le loro manifestazioni cliniche, ma ci sono alcuni fenotipi che hanno caratteristiche comuni. Perciò è importante eseguire un'analisi genetica, se sono disponibili prove appropriate.

SINDROME NEFROSICA CONGENITA DI TIPO FINLANDESE

E' causata da una mutazione nel gene della nefrina. La malattia è particolarmente frequente in Finlandia, dove ha un'incidenza di un caso su 8.200 nascite. I soggetti che ne sono colpiti hanno un'imponente proteinuria, presente anche in utero; altre volte la proteinuria si sviluppa immediatamente dopo la nascita. I neonati nascono spesso da parto prematuro. Il peso della placenta è di regola più del 25% del peso del bambino alla nascita. Circa 70 diverse mutazioni sono state descritte nelle persone colpite. Nella popolazione finlandese sono frequenti due mutazioni non-sense (Fin major e Fin-minor), che coprono più del 94% di tutte le mutazioni. Al di fuori della Finlandia, nella maggioranza degli altri Paesi le principali mutazioni sono rappresentate da mutazioni missense di un singolo nucleotide. Poche mutazioni della nefrina si trovano associate a un fenotipo caratterizzato da una lieve glomerulosclerosi focale segmentale piuttosto che a un fenotipo di sindrome nefrosica congenita, una situazione che sottolinea l'importanza di eseguire sempre un'analisi genetica per fare una diagnosi corretta.

La malattia è mortale. La terapia immunosoppressiva con corticosteroidi e ciclofosfamide non porta a remissione. L'unico trattamento è il trapianto di rene. Alcuni pazienti con mutazione Fin-major nonsense rispondono al trattamento con inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina o con farmaci anti-infiammatori. Il trapianto di rene è l'unico trattamento e molti pazienti hanno raggiunto i 20 anni di età senza importanti complicazioni. Almeno la metà dei pazienti con ricadute di tipo nefrosico hanno anticorpi circolanti antinefrina, che probabilmente hanno un ruolo patogenetico nella ricaduta.

Malattie	Tipo di eredità	Locus e gene	Proteina	Meccanismo	Descrizione clinica e commenti
Sindrome nefrosica congenita di tipo finlandese	Autosomica recessiva	19q13.1, NPHS1	Nefrina	Mutazione nella proteina nefrina del diaframma fenestrato, con malfunzione o assenza del diaframma fenestrato.	Massiva proteinuria in utero, con inizio della sindrome nefrosica nelle prime settimane di vita; la placenta pesa più del 25% del peso alla nascita; la sola cura è il trapianto di rene. Resistente ai corticosteroidi e alla ciclofosfamide.
Sindrome nefrosica corticosteroidi resistente	Autosomica recessiva	1q25-31, NPHS2	Podocina	Massiva proteinuria in utero, con inizio della sindrome nefrosica nelle prime settimane di vita; la placenta pesa più del 25% del peso alla nascita; la sola cura è il trapianto di rene. Resistente ai corticosteroidi e alla ciclofosfamide.	Inizio e gravità della nefropatia: da una nefrosi a inizio precoce a una proteinuria lieve in età adulta; resistenza alla terapia immunosoppressiva; nefrosi a lesioni minime e glomerulosclerosi focale segmentale negli stadi tardivi.

Sindrome di Pierson	Autosomica recessiva	3p21, LAMB2	Catena laminina beta 2	Mutazione nella laminina 11 isoforme della membrana basale glomerulare, con anomalie dei podociti e dello sviluppo e funzione del diaframma fenestrato. Nefropatia poco conosciuta.	Inizio della nefrosi poco dopo la nascita, sviluppo di una diffusa sclerosi mesangiale e microcoria (restringimento fisso della pupilla).
Sindrome unghia-patella	Autosomica dominante	9q34.1, LMX1B	LMX1B	Mutazione nel fattore di trascrizione LMX1B, che regola i geni dei podociti, della nefrina, della podocina, della proteina CD2-associata e del collagene tipo IV.	Penetranza variabile, sindrome nefrosica e anche displasia dello scheletro e delle unghie nei bambini.
Sindrome di Danys-Drash	Autosomica dominante	11p13, WT1	WT1	Mutazione del fattore di trascrizione WT1, che regola un numero di geni dei podociti con nefropatia poco conosciuta.	Pseudoermafroditismo maschile con progressiva glomerulosclerosi; inizio precoce della nefropatia e stadio terminale entro 3 anni; in una variante (sindrome di Frasier) inizio più tardivo con glomerulosclerosi segmentale. Resistente al trattamento. Trapianto di rene.
Glomerulosclerosi focale segmentale	Autosomica dominante	19q113, ACTN4	α -actinina-4	Mutazione nel filamento di α -actinina-4, con anomalie dei podociti, per probabile alterazione del citoscheletro dei pedicelli	Lieve proteinuria nell'adolescenza o nell'età adulta; lenta progressione verso la sclerosi focale segmentale e la malattia renale finale in età adulta
Glomerulosclerosi focale segmentale	Autosomica dominante	11q21-22, TRPC6	TRPC6	Mutazione nel TRPC6, un canale dei cationi calcio-permeabile che porta a un'alterata funzione dei podociti. Nefropatia poco conosciuta.	Proteinuria nell'adolescenza o nell'età adulta; progressione verso la glomerulosclerosi focale segmentale fino alla malattia renale terminale in età adulta

SINDROME NEFROSICA CORTICOIDO-RESISTENTE

La sindrome nefrosica familiare, autosomica recessiva, corticoido-resistente è caratterizzata da un inizio precoce della proteinuria nell'infanzia, resistenza al trattamento immuno-soppressivo e precoce evoluzione verso una malattia a lesioni minime e alla glomerulosclerosi focale segmentale. La causa della malattia è una mutazione nel gene NPHS2 che genera la podocina. La mutazione NPHS2 è stata anche trovata in casi sporadici di sindrome nefrosica corticosteroido-resistente, in alcuni casi di sindrome nefrosica congenita e nella glomerulosclerosi focale segmentale familiare a inizio tardivo.

Poiché la podocina interagisce con la nefrina, la CD2AP e la famiglia Neph delle proteine, e aumenta i segnali della nefrina, le alterazioni della nefropatia NPHS2 probabilmente determinano una difettosa funzione del diaframma fenestrato. Le mutazioni possono causare assenza della podocina o altre alterazioni del funzionamento della filtrazione glomerulare. Sono state riportate più di 30 mutazioni del gene NPHS2. La maggior parte sono localizzate nel dominio C-terminale della proteina, suggerendo un ruolo particolare nella funzione di questo dominio. Pazienti con mutazioni «frameshift» o «truncation» hanno un più precoce inizio della malattia, mentre la maggior parte dei pazienti con mutazioni missense presentano una nefropatia a inizio più tardivo.

SINDROME DI PIERSON

La sindrome di Pierson è una forma rara, letale, autosomica recessiva di sindrome nefrosica congenita, che presenta

una diffusa sclerosi mesangiale e alterazioni oculari specifiche, caratterizzate da microcoria (ristrettezza fissa della pupilla). I pazienti con questa malattia presentano alla nascita una proteinuria massiva, con rapida progressione verso l'insufficienza renale e morte prima dei due mesi di età. Il gene difettoso è stato localizzato nel cromosoma 3p21 e mutazioni, omozigote o eterozigote, sono state trovate nel gene della catena laminina β 2. Poiché questa catena è presente nell'isoforma laminina-11 della membrana basale glomerulare dell'adulto, il fenotipo renale è probabilmente dovuto a un cattivo funzionamento della membrana basale glomerulare.

SINDROME UNGHIE-PATELLA

La sindrome unghie-patella è una malattia autosomica-dominante, con un'incidenza di un caso su 50.000 nati vivi. Le sue manifestazioni consistono in anomalie simmetriche delle unghie, dello scheletro, degli occhi e dei reni. L'inizio e l'evoluzione della malattia renale variano considerevolmente: dall'insufficienza renale nei primi anni di vita, all'assenza di segni clinici di nefropatia con una vita normale.

Le caratteristiche modificazioni della membrana basale glomerulare sono presenti in molti casi: esse consistono in un ispessimento con interruzioni e depositi di fibre collagene. La malattia è causata da una mutazione nel gene LMX1B, un membro della famiglia LIM dei fattori di trascrizione. Questo gene è espresso principalmente nei podociti e regola l'espressione di molte proteine dei podociti, inclusa la nefrina, la podocina, il CD2AP e le catene del collagene α 3(IV) e α 4(IV).

SINDROME DI DENYS-DRASH E DI FRASIER

Queste due sindromi sono caratterizzate da pseudoermafroditismo maschile e da glomerulopatia progressiva. La sindrome di Denis-Drash predispone al tumore di Wilms, mentre il gonadoblastoma si associa alla sindrome di Fraser. Nella sindrome di Denis-Drash la nefropatia inizia nell'infanzia e progredisce fino agli stadi finali della malattia renale all'età di 3 anni. Le lesioni renali sono caratterizzate da una diffusa sclerosi mesangiale. La nefropatia della sindrome di Fraser inizia come una glomerulosclerosi focale segmentale nell'infanzia e progredisce fino alla malattia renale terminale verso la seconda-terza decade di vita. Molti dei quadri clinici delle due sindromi sono comuni: ambedue le malattie sono resistenti al trattamento medico, per cui il trapianto renale è l'unica alternativa terapeutica. Ambedue le sindromi sono dovute a mutazioni dominanti nel gene del tumore di Wilms, il gene WT1. Mentre i pazienti con sindrome di Fraser presentano mutazioni a carico dell'introne 9 del gene, la sindrome di Denis-Drash è causata da numerose mutazioni distribuite lungo tutto il gene WT1. Questo gene codifica per un fattore di trascrizione che controlla l'espressione di molti geni chiave dei podociti.

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE SEGMENTALE, AUTOSOMICO DOMINANTE

Le forme autosomico-dominanti di glomerulosclerosi focale segmentale sono un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie, caratterizzate da un inizio con lieve proteinuria durante l'adolescenza o l'età adulta e lenta progressione verso una glomerulosclerosi segmentale, fino alla malattia renale terminale. Sono stati mappati due loci, uno sul cromosoma 19q13 e uno sul cromosoma 11q21-22.

La glomerulosclerosi focale segmentale del tipo 1 è causata da una mutazione nel gene ACTN4, che codifica l' α -actinina-4. Si tratta di una proteina con differenti quadri di espressione, fortemente presente nei podociti, legata ai filamenti di F-actina dei pedicelli. Le mutazioni che causano la malattia aumentano l'affinità di α -actinina-4 per l'F-actina, con conseguente interferenza con il normale assemblamento e non assemblamento dei filamenti di actina nei podociti glomerulari.

Mutazioni nel gene TRPC6, che codifica per il recettore potenziale del canale cationico 6, sono state identificate in famiglie con FSGS2 autosomico dominante. La proteina TCPC6 appartiene a una famiglia di canali cationici non selettivi, interessati all'aumento della concentrazione di calcio intracellulare, dopo attivazione dei recettori, uniti alla proteina G, e dei recettori tirosino-chinasici. La proteina TCPC6 sembra essere associata ai pori fenestrati dei podociti, interessati alla formazione del diaframma fenestrato. Una mutazione a carico della proteina TCPC6 può causare un ingrandimento dei pori e può avere un ruolo nella patogenesi della glomerulosclerosi focale segmentale.

CONCLUSIONI

L'analisi delle rare malattie genetiche nella quali la proteinuria rappresenta un aspetto prominente, ha portato all'identificazione di diverse proteine, necessarie per lo sviluppo e il funzionamento della barriera di filtrazione glomerulare. In particolare i nuovi dati su queste sindromi hanno chiarito le caratteristiche delle strutture molecolari del diaframma fenestrato dei podociti. Tutto questo ha determinato un progresso nella classificazione delle proteinurie ereditarie. Da un punto di vista clinico è importante sapere che mutazioni nello stesso gene possono accompagnarsi a diversi fenotipi. Per questa ragione i pazienti con queste malattie vanno sottoposti, quando possibile, alla determinazione genetica.