

Adrian COVIC,
Cristina GAVRILOVICI, Mircea COVIC

BOLI RENALE EREDITARE ȘI CONGENITALE

Cuvânt-înainte de Viorel Jinga

POLIROM
2022

CUPRINS

<i>Cuvânt-înainte</i> (Viorel Jinga)	9
<i>Prefață</i>	11

Capitolul 1

BOLILE GENETICE ȘI MEDICINA GENOMICĂ

1. PRINCIPII DE GENETICĂ MEDICALĂ	14
1.1. Structura și funcțiile ADN	14
1.2. Organizarea ADN în celulă: cromatina și cromozomii	17
1.3. Structura, funcția și analiza genelor și genomului	20
1.4. Mutațiile și polimorfismele ADN	26
2. BOLILE GENETICE ȘI GENOMICE	31
2.1. Categori de boli genetice	32
2.2. Diagnosticul bolilor genetice	37
2.3. Profilaxia bolilor genetice	38
2.4. Tratamentul bolilor genetice	40
3. MEDICINA GENOMICĂ	42
4. ABREVIERI	44
5. BIBLIOGRAFIE	45

Capitolul 2

NEFROPATIILE GLOMERULARE EREDITARE

1. DATE GENERALE	47
1.1. Structura și funcția corpusculului renal	47
1.2. Clasificarea nefropatiilor glomerulare	51
2. SINDROAMELE NEFROTICE EREDITARE	54
2.1. Definiție și clasificări. Prevalență	54
2.2. Etiologia sindroamelor nefrotice primare. Podocitopatii	56
2.3. Fiziopatologia sindroamelor nefrotice primare	60
2.4. Diagnosticul sindroamelor nefrotice	60
2.5. Tratamentul și prognosticul sindroamelor nefrotice	62

2.6. Sindroamele nefrotice ereditare la copil	63
2.7. Sindroame nefrotice ereditare la adult.....	67
3. BOLI PRIN ALTERAREA MEMBRANEI BAZALE GLOMERULARE.....	67
3.1. Boli ale colagenului de tip IV. Sindromul Alport	67
3.2. Boli ale lamininelor. Sindromul Pierson	76
3.3. Boli ale colagenului de tip III	76
3.4. Nefrite ereditare cu trombocitopenie și plachete gigante.....	77
4. BOLI METABOLICE CARE IMPLICĂ GLOMERULII RENALI.....	77
4.1. Boala Fabry	78
4.2. Alte boli metabolice cu implicare renală.....	83
5. ABREVIERI	83
6. BIBLIOGRAFIE.....	86

Capitolul 3

TUBULOPATII EREDITARE

1. FUNCȚIILE TUBULILOR RENALI	91
2. BOLI EREDITARE PRODUSE PRIN DEFECTE ALE REABSORBȚIEI SODIULUI („TUBULOPATII CU PIERDERE DE SARE”)	98
2.1. Boli cu hipokaliemie, alcaloză metabolică și tensiune arterială normală	101
2.2. Boli cu hipokaliemie, alcaloză metabolică și hipertensiune arterială	106
2.3. Boli cu hiponatremie, hiperkaliemie, acidoză metabolică și TA normală/scăzută	108
2.4. Boli cu hiperkaliemie, acidoză metabolică și hipertensiune	109
3. BOLI EREDITARE PRODUSE PRIN DEFECTE ALE REABSORBȚIEI APEI.....	110
3.1. Diabetul insipid nefrogenic ereditar.....	110
3.2. Sindromul nefrogenic de antidiureză inadecvată (SNAI)	111
4. SINDROMUL FANCONI ȘI ALTE AFECȚIUNI EREDITARE ALE TUBILOR CONTORȚI PROXIMALI.....	112
4.1. Sindromul renotubular Fanconi	112
4.2. Alte afecțiuni ereditare ale tubilor contorți proximali	116
5. BOLI EREDITARE ALE TRANSPORTULUI DE FOSFAȚI, CALCIU, MAGNEZIU	117
5.1. Bolile ereditare ale reabsorbției de fosfați	117
5.2. Bolile ereditare ale reabsorbției de calciu	117
5.3. Bolile ereditare ale reabsorbției de magneziu	119
6. ACIDOZE RENALE TUBULARE EREDITARE	120
6.1. Acidoza renală tubulară proximală	122
6.2. Acidoza renală tubulară distală	122
7. ABREVIERI	123
8. BIBLIOGRAFIE	125

Capitolul 4

MALFORMAȚIILE CONGENITALE ALE RINICHIULUI ȘI TRACTULUI URINAR

1. DATE GENERALE.....	130
1.1. Dezvoltarea embrionară a rinichiului și tractului urinar	130
1.2. Clasificarea malformațiilor reno-urinare	133
1.3. Epidemiologia malformațiilor reno-urinare	134
1.4. Etiopatogenia malformațiilor reno-urinare	135
1.5. Diagnosticul, evoluția și managementul malformațiilor reno-urinare	137
2. MALFORMAȚIILE PARENCHIMULUI RENAL	139
2.1. Anomaliile de număr ale rinichilor	139
2.2. Anomaliile de poziție, rotație și fuziune	140
2.3. Anomalii ale parenchimului renal: displazie, hipoplazie	141
3. MALFORMAȚIILE TRACTULUI URINAR	142
3.1. Malformațiile ureterale	143
3.2. Malformațiile vezicii urinare	146
3.3. Malformațiile uretrale	148
3.4. Hidronefroza congenitală.....	149
3.5. Asocierea malformațiilor reno-urinare cu alte malformații extrarenale.....	150
4. ABREVIERI	150
5. BIBLIOGRAFIE	151

Capitolul 5

BOLILE RENALE CHISTICE

1. BOLILE RENALE CHISTICE: DEFINIȚIE, REPERE ETIOPATOGENICE ȘI CLASIFICARE.....	155
2. BOALA RENALĂ POLICHISTICĂ AUTOZOMAL DOMINANTĂ (ADPKD).....	162
2.1. Definiție. Epidemiologie	162
2.2. Etiopatogenia ADPKD.....	163
2.3. Patogenia ADPKD	166
2.4. Morfopatologie	169
2.5. Manifestările clinice	169
2.6. Diagnosticul imagistic al ADPKD	175
2.7. Formele atipice de ADPKD	176
2.8. Diagnosticul genetic al ADPKD	177
2.9. Diagnosticul diferențial al ADPKD	178
2.10. Prognosticul bolnavilor cu ADPKD.....	179
2.11. Tratamentul bolnavilor cu ADPKD	180
2.12. Îngrijirea bolnavilor cu ADPKD	183

3. BOALA RENALĂ POLICHISTICĂ AUTOZOMAL RECESIVĂ (ARPKD)	184
3.1. Definiție. Epidemiologie	184
3.2. Etiopatogenia ARPKD	184
3.3. Morfopatologie	186
3.4. Manifestările clinice ale ARPKD	187
3.5. Diagnosticul pozitiv și diferențial în ARPKD. Testarea genetică	188
3.6. Tratatamentul bolnavilor cu ARPKD	190
3.7. Sfatul genetic în ARPKD	190
4. NEFRONOPTIZIILE ȘI BOALA RENALĂ TUBULO-INTERSTIȚIALĂ AUTOZOMAL DOMINANTĂ	191
4.1. Nefronoftiziile și sindroamele înrudite	191
4.2. Boala renală tubulo-interstițială autozomal dominantă (ADTKD)	196
5. DISPLAZII RENALE CHISTICE	197
6. NEOPLASME RENALE CHISTICE	199
6.1. Complexul scleroză tuberoasă	199
6.2. Boala von Hippel-Lindau	201
7. ALTE BOLI RENALE CHISTICE	203
7.1. Rinichiul în burete	203
7.2. Boala renală glomerulochistică (BRGC)	204
7.3. Boala chistică renală localizată sau unilaterală	205
7.4. Chisturile renale simple (unice sau multiple)	205
7.5. Boala renală chistică dobândită (BRCD)	205
7.6. Chisturi renale de origine nontubulară	206
8. ABREVIERI	206
9. BIBLIOGRAFIE	208

4.1. Boala Fabry

4.1.1. Definiție. Epidemiologie

Boala Fabry (BF)³⁷ este o eroare înnașcută a metabolismului glicosfingolipidelor, cauzată de mutații ale genei *GLA*, transmise ereditar, legat de X. Aceste mutații determină o deficiență a enzimei alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) lizozomală, care catalizează clivarea globotriaosilceramidului (Gb3); aceasta va duce la acumularea progresivă a Gb3 în plasmă și în diferite celule, producând manifestările clinice multisistemice ale bolii.

BF a fost descrisă inițial la bărbați (X^aY) care au un fenotip sever; această formă este denumită în prezent *BF clasică* și se caracterizează prin absența sau reducerea (sub 1%) a activității alfa-Gal A, acumularea importantă de Gb3 în diferite celule și debutul simptomelor la copilul mare sau la adolescent, urmate de insuficiență multiorganică progresivă și, eventual, deces. Totuși, un grup mare de pacienți dezvoltă o *BF atipică*, cu debut tardiv și manifestări mai puțin severe, deoarece au niveluri variate de activitate reziduală a alfa-Gal A.

BF se manifestă și la femeile heterozigote (43%) (X^NX^a), considerate inițial purtătoare sănătoase, printr-un spectru variabil de simptome, de la forme asimptomatice la fenotip sever, în funcție de profilul de inactivare al cromozomului X, care conduce la expresia predominantă a alelei *GLA* mutante și manifestarea bolii.

Boala Fabry este o boală rară, cu o incidență estimată inițial la 1:50.000 bărbați. Ulterior s-a dovedit că această incidență este o subestimare a frecvenței reale a BF din cauza evaluării incomplete și a manifestărilor nespecifice și variabile ale bolii, care duc deseori la un diagnostic tardiv sau greșit. În plus, formele atipice, cu debut tardiv (la bărbați și femei) s-au dovedit a fi mult mai frecvente³⁸. Studiile recente, bazate pe screeningul nou-născuților, au stabilit o prevalență a BF în Europa de cel puțin 1:4.000 nou-născuți.

4.1.2. Etiopatogenia bolii Fabry

BF este o *boală de stocaj* al glicolipidelor în lizozomi³⁹, cauzată de mutații în gena *GLA* (situată pe brațul lung al cromozomului X), care produc deficiența activității alfa-galactozidazei A (alfa-Gal A) lizozomale; această deficiență enzimatică perturbă clivarea galactozei terminale din Gb3, ducând la acumularea Gb3 și a derivatului

37. Numită și boala Anderson-Fabry.

38. Pe baza screeningului la nou-născuți s-a stabilit că BF atipică afectează circa 1:23.000 băieți comparativ cu BF clasică, dezvoltată la circa 1:1.400 băieți.

39. BF este cea mai frecventă boală de stocaj lizozomal.

său deacetilat, Lizo Gb3, în diferite celule (endoteliale vasculare, cardiomiocite, podocite renale, celule musculare netede, măduvă osoasă și neuroni), cu efecte citotoxice, proinflamatorii și profibrotice – care determină manifestările BF. Inflamația, fibroza și stresul oxidativ au un rol important în patogenia bolii.

Au fost descrise circa 1.000 de mutații ale genei *GLA*, dar nu există o mutație comună mai multor familii, majoritatea având o mutație specifică („privată”). Mutațiile ce produc o proteină trunchiată (de exemplu, mutațiile nonsense) se asociază cu absența sau reducerea sub 1% a activității alfa-Gal A și cu BF clasică; mutațiile ce produc o proteină cu mici anomalii în secvența aminoacizilor (de exemplu, mutații missens) pot codifica o enzimă cu activitate reziduală, ce produce formele atipice de BF, cu debut tardiv. Într-o familie, aceeași mutație poate cauza fenotipuri diferite datorită interacțiunii cu alți factori genetici, epigenetici sau de mediu.

BF are o *transmitere ereditară legată de X*: bărbații hemizigoți (X^aY) sunt sever afectați și transmit gena mutantă numai fetelor – ce vor fi heterozigote (X^NX^a); toți băieții vor fi sănătoși (X^NY). Femeile heterozigote (X^NX^a) pot fi afectate atunci când se produce o inactivare anormală a cromozomului X și expresia preferențială a cromozomului X^a (30%). Femeile heterozigote transmit X^a la 50% din băieți sau fete.

4.1.3. Morfopatologie

Microscopia optică evidențiază o depunere de Gb3 în diferite țesuturi; în biopsia renală, depozitele de Gb3 se observă în glomeruli și vase, fiind asociate cu glomeruloscleroză și fibroză tubulo-interstițială. Microscopia electronică pune în evidență corpusculi de mielină multilamelari (*zebra bodies*) în celulele endoteliale, patognomonice pentru BF.

4.1.4. Manifestările clinice ale bolii Fabry

A fost descris un spectru mare de manifestări clinice, de la fenotipul clasic sever la bărbați până la forme asimptomatice la unele femei și o varietate de manifestări între aceste două limite. Toate afectările organice sunt progresive.

BF clasică prezintă un fenotip sever la bărbații hemizigoți și unele femei heterozigote, cu activitate alfa-Gal A absentă/foarte redusă (< 3%). Primele simptome apar la copilul mare sau adolescent, fiind reprezentate de acroparestezii, dureri cronice în membre (precipitate de eforturi, stres, frig/căldură mare), opacități corneene (*corneea verticilată*) și/sau lenticulare, dismorfie facială (nas bulbos, buze îngroșate, lobul proeminent al urechii ș.a.). Ulterior se observă *angiokeratoame* (figura 2.10) (perioral, mucoasa bucală, periombilical, stîngii, șold), surditate, tulburări digestive, afectare renală ocultă.

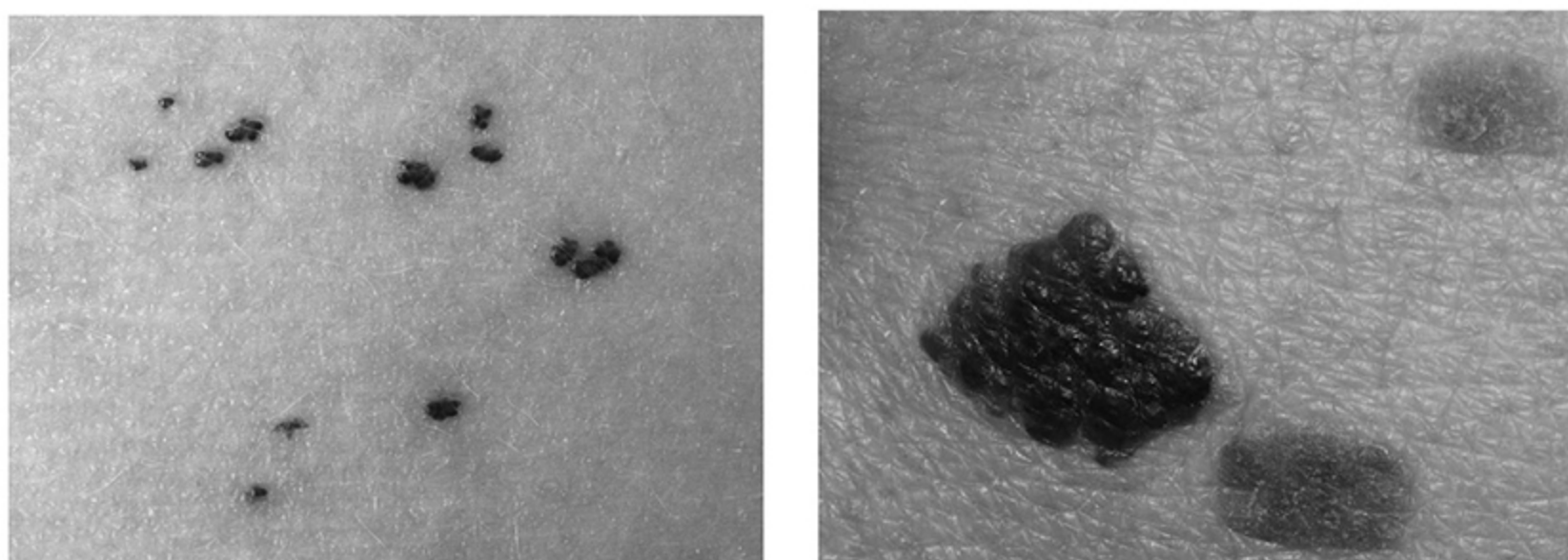


Figura 2.10. Angiokeratoame

La adulții tineri apar complicații cardiace progresive (80% din bărbați, mai rar la femei): hipertrofie ventriculară stângă concentrică, fibroză miocardică ce predispozează la aritmii, anomalii valvulare ș.a. Afectarea renală devine evidentă și progresează la boală renală cronică și IRCT. Se mai observă anomalii cerebro-vasculare (25%) (atacuri ischemice tranzitorii, AVC), bronșită cronică, limfedeme, surditate, hipotiroidism, azoospermie, depresie ș.a.

În formele de *BF atipică* cu un debut tardiv, la 40-60 de ani (mult mai frecvente decât formele clasice), enzima alfa-Gal A are o activitate reziduală (până la 30% din normal) și produce tardiv o acumulare celulară de Gb3. Se manifestă, de obicei, prin afectarea unui singur organ – cord (hipertrofie ventriculară stângă inexplicabilă/cardiomiopatie hipertrofică, aritmii/tulburări de conducere) sau rinichi (proteinurie) – fapt ce impune clinicianului testarea pentru BF în aceste cazuri dificil de diagnosticat.

La femeile heterozigote, manifestările variază de la asimptomatic sau fenotipuri moderate, cu afectarea cardiacă frecventă, până la forme severe – în funcție de profilul de inactivare al cromozomului X. Complicațiile bolii apar mult mai târziu ca la bărbați.

4.1.5. Diagnosticul bolii Fabry

Din cauza manifestărilor clinice nespecifice și rarității boli, adesea BF este diagnosticată greșit, fiind confundată cu alte afecțiuni.

BF poate fi suspectată la pacienți cu istoric familial de BF și prezintă una din următoarele manifestări: acroparestezii, angiokeratoame, opacități corneene caracteristice (*corneea verticilată*), hipohidroză, hipertrofie ventriculară stângă sau aritmii fără cauze precizate, proteinurie și/sau BRC, tulburări digestive (dureri, greață, diaree – de etiologie necunoscută).

Evaluarea inițială include: • o anamneză atentă pentru identificarea unor manifestări de BF în antecedente; • istoric familial focusat pe rudele cu afectare neurologică/renală/cardiacă neexplicabilă; • examinare clinică atentă și completă, pentru evaluarea tuturor manifestărilor BF; • teste de laborator obișnuite pentru evaluarea funcției renale; • electrocardiogramă și ecocardiografie; • eventual IRM cord și/sau creier (la pacienții cu manifestări neurologice).

Stabilirea diagnosticului se bazează pe istoricul familial pozitiv, datele clinice și o combinație de teste biochimice și genetice.

*Determinarea enzimatică a activității alfa-Gal A în leucocite*⁴⁰ este primul test la bărbații suspecți de BF, dar acesta va identifica < 50% din femeile purtătoare.

Testarea genetică prin analiza mutațiilor (secvențierea genei *GLA*) este „standardul de aur” pentru confirmarea diagnosticului de BF. În unele cazuri se recurge la analiza unui panel de gene ce include și gena *GLA*.

Evaluarea nivelului de Gb3 în plasmă și urină la bărbații⁴¹ cu BF, un biomarker util pentru confirmarea diagnosticului, dar mai ales de monitorizare a evoluției și terapiei bolii.

Biopsia tisulară (piele, rinichi, endomiocard) pentru evidențierea unor depozite de glicolipid se face numai dacă celelalte mijloace de diagnostic nu sunt disponibile sau dau rezultate incerte.

La bărbații cu suspiciune de BF se măsoară *activitatea alfa-Gal A* în leucocite și în funcție de aceasta se fac alte teste:

- *activitate enzimatică nedetectabilă* (< 3%) – diagnostic de BF; se face apoi testare genetică pentru confirmare, sfat genetic și stabilirea terapiei cu chaperoni (migalastat);
- *activitate enzimatică redusă* (3-35%) – diagnostic BF foarte probabil; se face testare genetică pentru confirmare; dacă aceasta este negativă, diagnosticul de BF se exclude; în cazul identificării unei variante genetice cu semnificație necunoscută și semnele clinice sunt nespecifice, se recurge la biopsie renală/cutanată/endomiocardică pentru evidențierea depunerii de Gb3;
- *activitate enzimatică peste 35%* – nu se poate pune diagnosticul de BF.

La femeile suspecte de BF se recurge direct la analiza mutațională a genei *GLA*, deoarece măsurarea activității alfa-Gal A este nesigură. În absența unor mutații patogene se exclude BF.

40. Analiza enzimei în plasmă este mai puțin sensibilă.

41. Mai puțin sensibilă la femeile heterozigote.

Evaluarea ulterioară. Pacienții diagnosticați cu BF, precum și femeile heterozigote asimptomatice vor fi atent monitorizați în centre speciale de o echipă multidisciplinară. Se va face o *reevaluarea anuală* a manifestărilor clinice, analize biochimice și hematologice de rutină, raportul proteine/creatinină pentru măsurarea RFG, ecocardiografie și ECG. Pentru identificarea formelor atipice de BF, predicția progresiei și monitorizarea tratamentului se vor folosi biomarkerii uzuali pentru nefropatie, cardiomiopatie, vasculopatie.

Markerul ideal pentru BF („standardul de aur”) este evaluarea Lyso-Gb3 în plasmă și urină, creșterea sa corelându-se cu fenotipul, severitatea și evoluția BF.

4.1.6. Tratamentul bolii Fabry⁴²

Nu există tratament curativ pentru BF. Opțiunile actuale sunt în principal: (1) terapia de înlocuire enzimatică cu enzima alfa-Gal A recombinantă, ce înlocuiește enzima absentă sau deficientă și (2) terapia cu chaperoni farmacologici (migalastat), care fixează și stabilizează formele mutante (netrunchiate) de alfa-Gal A, îmbunătățind traficul și activitatea lor la lizozomi și reducând acumularea de Gb3 în țesuturi. La acestea se adaugă și alte opțiuni, precum și tratamentul adjuvant nespecific al diferitelor simptome și complicații ale bolii.

Terapia de înlocuire enzimatică utilizează *agalsidază alfa* (Replagal®) (0,2 mg/kg) sau *agalsidază beta* (Fabrazyme®) (0,1 mg/kg) – perfuzii intravenoase la fiecare două săptămâni, indefinit. Ambele substanțe reduc durerile neuropatice, încetinesc progresia bolii renale și, probabil, ameliorează severitatea și/sau progresia altor manifestări ale bolii. Tratamentul se începe cât mai devreme posibil după diagnosticul bolii. Tratamentul de lungă durată este scump (circa 250.000 USD pe an), poate avea efecte adverse sau poate deveni inefficient prin dezvoltarea de anticorpi neutralizanți. Recent s-a introdus *pegunigalsidaza-alfa*, o formă pegilată de alfa-Gal A extrasă din plante, mai eficientă (administrare lunară), cu imunogenitate redusă și mult mai ieftină comparativ cu agalsidazele.

Terapia cu chaperoni farmacologici (migalastat) este indicată numai la pacienții cu BF care au variante (netrunchiate) ale genei *GLA*⁴³ ce scad activitatea enzimei alfa-Gal A leucocitară (pliată anormal și instabilă) între 5 și 35%. Migalastatul (Galafold®) stabilizează și crește activitatea alfa-Gal A; se administrează (la bolnavii cu RFG > 30 ml/min per 1,73 m²) 150 mg odată la două zile, timp de două-trei săptămâni; apoi se evaluează răspunsul la tratament prin creșterea activității alfa-Gal A.

Terapia nespecifică a organelor afectate și complicațiilor BF. La bolnavii hipertensivi cu risc de IRCT se vor administra antagoniști de angiotensină (inhibitori ACE sau ARB). După instalarea IRCT se va recurge la transplant renal sau dializă.

42. Recomandările Grupului de experți (Wanner *et al.*, 2018; Hung *et al.*, 2021).

43. Este un exemplu de *medicină de precizie* care ține cont de variabilitatea individuală a mutațiilor genetice.

Bolnavii cu manifestări cardiace vor primi terapia standard (antianginoase, antiaritmice ș.a). Terapia enzimatică reduce manifestările neurologice, dar persistența durerilor neuropatice se tratează cu gamapentin sau alte anticonvulsivante. Pentru riscul de AVC se va folosi terapia antiplachetară.

Opțiuni terapeutice noi. Există încercări experimentale și clinice de *terapie prin reducerea substratului* (Lucerastat®, Venglustat® – care inhibă glucosilceramid sintaza și producția de Gb3, prevenind acumularea sa), precum și de *terapie genică*, bazată pe ADN sau ARNm (stadiul de trialuri clinice).

4.1.7. Sfatul genetic

Este important deoarece BF are o transmitere ereditară legată de X: bărbații hemizigoți (X^aY) transmit gena mutantă numai fetelor – ce vor fi heterozigote (X^NX^a); toți băieții vor fi sănătoși (X^NY). Femeile heterozigote (X^NX^a) transmit X^a la 50% băieți sau fete. În aceste condiții este important screeningul membrilor familiei, care vor fi evaluați prin teste enzimaticе sau genetice. Recent s-a introdus în numeroase țări screeningul de rutină a BF la nou-născuți, care a demonstrat frecvența mare a BF atipică (cu manifestări cardiace și renale insidioase, dar ireversibile) și beneficiile terapiei precoce.

Diagnosticul prenatal este posibil prin măsurarea activității alfa-Gal A în celulele fetale sau, mai bine, prin evaluarea mutațiilor genice.

4.2. Alte boli metabolice cu implicare renală

Nefrosialidoza este o boală ereditară rară, autozomal recesivă, produsă de deficiența de neuraminidază, enzimă ce clivează legăturile glucozidice din acizii neuraminici. Manifestările clinice includ: dismorfie facială, visceromegalie, retard mintal, anomalii scheletice, nefropatie (proteinurie) ce progresează la IRCT.

Amiloidoza familială cuprinde un grup de afecțiuni autozomal dominante, caracterizate prin acumularea extracelulară de proteine fibrilare (transtiretin, cistatin C, fibrinogen ș.a.); se pot manifesta prin nefropatie cu proteinurie.

5. ABREVIERI

ACE	– Enzima de conversie a angiotensinei
Alfa-GAL A	– Alfa galactozidaza A
ANCA	– Anticorpi citoplasmatici anti-neutrofile
ARNm	– Acidul ribonucleic mesager