

Análise de Mutações do Gene NPHS2 na Glomeruloesclerose Segmentar e Focal Esporádica e Familiar

Autor: William Israel Cardoso da Silva²
Orientador: Elvino José Guardão Barros^{1,2,3}

¹Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); ³ Laboratório de Biologia Molecular Aplicada à Nefrologia Serviço de Nefrologia, Centro de Pesquisa Experimental do HCPA. Serviço de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

INTRODUÇÃO

Mutações do gene NPHS2 que codifica a podocina estão associadas a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) na sua forma secundária. A presença dessas mutações resultam em síndrome nefrótica resistente a corticosteróides.

OBJETIVO

Determinar a prevalência de 3 polimorfismos do gene da podocina em crianças e adultos com diagnóstico histológico de de GESF.

MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 23 crianças e 85 adultos com diagnóstico de GESF confirmado por biópsia renal.

Foram avaliados: idade de surgimento da doença, síndrome nefrológica de apresentação, proteinúria, taxa de filtração glomerular, resposta ao tratamento e desfecho clínico.

A análise molecular dos três *Single Nucleotide Polymorphism* foi feita por PCR em tempo real, e incluíram os polimorfismos p.R229Q (rs61747728), p.A242V (rs61747727) e p.R138Q (rs74315342) (Invitrogen Carlsbad, CA, USA).

RESULTADOS

Tabela 1: Dados demográficos e clínicos

Parâmetros	Adultos (n=85)	Crianças (n=23)
Idade (anos)	45±17*	10±5
Sexo (masc)	45 (52,9)**	13 (56,5)
Etnia (Branco)	63 (81,8)	17(73,9)
Idade início sintomas (anos)	34±17	5±4
Síndrome nefrótica	57 (68,3)	22 (95)
História familiar positiva	7 (8,3)	3 (13)
Hipertensão arterial	66 (78)	8 (35)
Diabetes mellitus	7 (8,2)	1 (4,5)
Desfecho clínico		
Tempo de seguimento (anos)	7(4-14) [§]	2(1,5-4)
Tratamento conservador	43 (51)	9 (39)
Em diálise	26 (31)	1(4)
Transplantados	16 (19)	13 (57) [#]

*Média ± DP; n (%); **n(%); [§]mediana(P25-P75) [#]pacientes incluídos após realização de Tx renal

Tratamento imunossupressor utilizado na GESF:

Adultos: metilprednisolona (7%), prednisona (76%), ciclofosfamida (42%), ciclosporina (44%), tacrolimus (21%), micofenolato (10%) e azatioprina (1,3%)

Crianças: metilprednisolona (59%), prednisona (100%), ciclofosfamida (5,6%), ciclosporina (89%)e micofenolato (6%)

Tabela 2: Dados laboratoriais

Parâmetros	Adultos (n=85)		Crianças (n=10)**	
	Inicial	Final	Inicial	Final
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	62,5 (31,5-104)**	36,5 (16-67)	1,2±0,63 ^δ	0,55±0,27
Proteinúria 24 h ou IPC	4,6 [§] (1,9-7,7)	0,9 (0,1-2,1)	6,0 [§] (3,6-17,8)	0,16 (0,1-0,6)
Albumina sérica	3,2 [#] (2,2-3,9)	4,04 (3,8-4,5)	1,8 [§] (1,5-2,5)	4,3 (3,9-4,5)

*mediana e intervalo interquartil; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada (CKD-EPI); **não transplantadas; ^δmédia±desvio-padrão (p=0,029) IPC: Índice proteinúria/creatininúria; [#]p<0,01 (inicial vs. final); [§]p<0,001 (inicial vs. final)

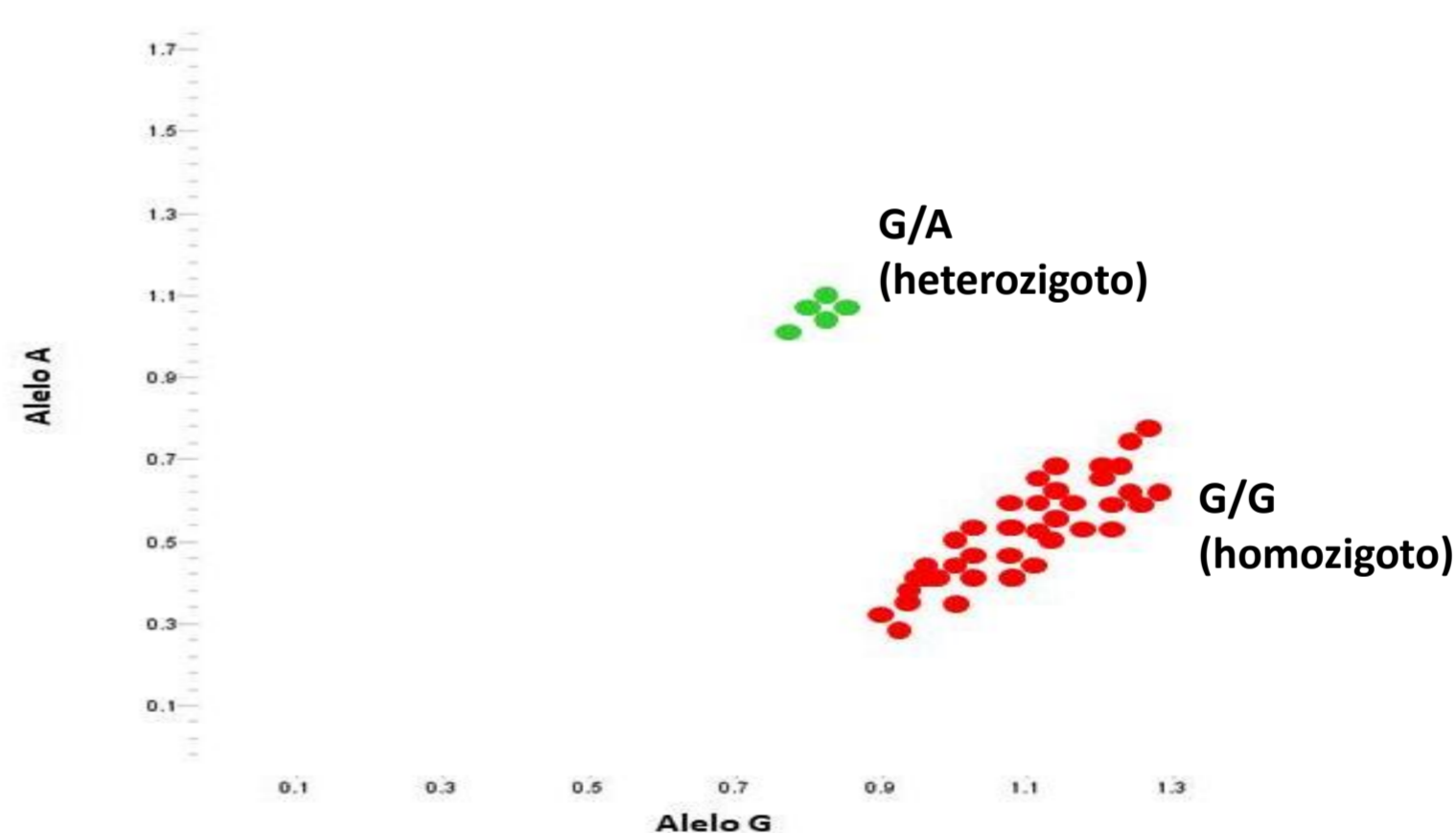


Figura 1: Gráfico de amplificação na análise do polimorfismo p.R229Q (rs61747728) por PCR em tempo real

Foram detectados mutações em 10(13%) dos adultos: p.R229Q com 4 heterozigotos (G/A); p.A242V com 6 heterozigotos (C/T). Nenhuma mutação foi encontrada para p.R138Q (amostras homozigotas, G/G). Nas crianças, apenas 1 paciente apresentou heterozigose para p.R229Q.

Na comparação entre os adultos com e sem mutação, houve diferença em etnia (negra 44% vs. 11%; p=0,013) e uso mais prolongado de ciclosporina (33% vs. 5,7%; p=0,002), entretanto não houve diferença na função renal, no nível de proteinúria e nos desfechos renais. A presença da mutação não foi associada a resistência ao tratamento imunossupressor (p=0,338).

Dos 10 pacientes adultos que apresentaram a mutação, um transplantou e apresentou recidiva de GESF no enxerto.

CONCLUSÕES

Globalmente, a prevalência das mutações do gene da podocina em adultos foi de 13%, em acordo com outros estudos.

Para determinar de forma acurada a prevalência das mutações em crianças será necessário aumentar o tamanho da amostra.