

MONOGENNÍ FORMY STEROID-REZISTENTNÍHO NEFROTICKÉHO SYNDROMU

T. Seeman

Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni a Pediatrická klinika 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Motol, Univerzita Karlova v Praze

Již v dávné minulosti minulého století se předpokládalo, že u vrozených a infantilních forem nefrotického syndromu je příčinou genetická abnormalita, avšak první jasný důkaz o nefrotickém syndromu jako monogenní chorobě byl podán až v r. 1998, kdy finští vědci odhalili mutace v genu kódujícím glomerulární protein nefrin jako kauzální příčinu kongenitálního nefrotického syndromu tzv. finského typu (16). V r. 2000 byly pařížskou skupinou profesorky Antignacové objeveny mutace v dalším glomerulárním proteinu zvaném podocin jako nejčastější genetická příčina steroid-rezistentního nefrotického syndromu u francouzské i obecně nefinské dětské populace (5). V novém století bylo s rozvojem metod molekulární genetiky (sekvenování nové generace, celoexomové sekvenování) identifikováno do r. 2018 již více než 50 genů, jejichž mutace způsobují nefrotický syndrom. Tyto geny kódují téměř bez výjimky strukturní a regulační proteiny podocytů a šterbinové membrány, která je lokalizována mezi podocyty. Mutace v těchto genech způsobují abnormální syntézu proteinů podocytů a šterbinové membrány, čímž je narušena funkce glomerulární filtrační membrány, která je nezbytná pro zamezení nadměrného průniku proteinů do moči. Geneticky podmíněný NS je tedy způsoben téměř vždy poruchou struktury nebo funkce podocytárních proteinů a jsou tedy často označovány jako „podocytopatie“.

Podle věku při manifestaci se nefrotický syndrom rozděluje na kongenitální (od narození do 3 měsíců), infantilní (4–12 měsíců) a nefrotický syndrom dětského věku (≥ 1 rok). U dětí s kongenitálním NS tvoří geneticky podmíněné formy cca 70 % příčin NS, u dětí s infantilním steroid-rezistentním NS cca 45 % a v celém dětském věku 20–30 % příčin steroid-rezistentních forem NS. Obecně je tedy známo, že klesá výskyt monogenních forem NS v závislosti na stoupajícím věku dětí (21). Největší zastoupení mají mutace v recesivních genech *NPHS1* (cca 40 % případů kongenitálního NS a 10 % případů infantilního NS) a *NPHS2* (5–12 % případů) a v dominantním genu *WT1* (2–12 % případů) (21).

V současnosti je identifikováno celkem 53 genů, jejichž mutace způsobují SRNS u dětí, avšak 2/3 případů kongenitálního a infantilního NS je způsobeno mutacemi pouze 4 genů: *NPHS1*, *NPHS2*, *PLCE1* a *LAMB2* (9).

Gen *NPHS1* (NePHrotic Syndrome 1)

Mutace v genu *NPHS1* kódující glomerulární protein šterbinové membrány nefrin způsobují kongenitální nefrotický syndrom (dříve označovaný finského typu podle nejčastějšího postižení dětí ve Finsku). Tento glomerulární protein komunikuje s dalšími proteiny šterbinové membrány a zajišťuje funkčnost glomerulární filtrační bariéry zejména, co se týká nepropustnosti pro sérové bílkoviny. Existují dvě nejčastější mutace předčasně ukončující syntézu bílkoviny nefrinu (fin-minor a zkracující tzv. truncating mutaci fin-major), které tvoří asi 90 % všech mutací u finských dětí. U těchto pacientů nebyla nalezena korelace mezi typem mutace a fenotypem, což znesnadňuje genetické poradenství (19). Tento typ SRNS se dědí autozomálně recesivně, nefrinový gen je lokalizován na 19. chromozomu a nejvíce se vyskytuje ve Finsku (incidence 1 : 10 000), odtud tedy je i jeho starý název kongenitální NS finského typu. Jeho výskyt u nefinských dětí se SRNS je 10–40 %.

Klinicky se manifestuje téměř vždy již v novorozeneckém věku nebo do 3 měsíců od narození, tzn. jako kongenitální NS. Často bývají již prenatální známky o nefrotickém syndromu u plodu, zejména zvětšená placenta. Průběh onemocnění je velmi těžký s extrémní proteinurií, hypoproteinémií s hypogamaglobulinémi. Děti neprosívají, nerostou, jsou ohroženy závažnými infekčními komplikacemi včetně septických stavů, které jsou nejčastější příčinou úmrtí dětí s kongenitálním NS finského typu, častější než chronické selhání ledvin. Z tohoto důvodu je ve Finsku doporučovanou léčbou časná oboustranná nefrektomie k zamezení ztrát masivních bílkovin vč. imunoglobulinů moči a současně zahájení peritoneální dialýzy, která se provádí až do doby, kdy je možná transplantace ledviny. Bohužel část pacientů s fin-major mutací vyvine rekurenci v transplantované ledvině, která je způsobena v 70 % autoprotilátkami proti nefrinovému proteinu.

Gen *NPHS2* (NePHrotic Syndrome 2)

Gen *NPHS2* kóduje další glomerulární protein nazývaný podocin, který se nachází na chromozomu 1 a je podobně jako nefrin součástí šterbinové membrány (5). Tento gen obsahuje pouze 8 exonů, jeho mutace ovlivňují funkci, strukturu nebo expresi podocinu, čímž způsobují poruchu prostorového uspořádání a stability podocyty (15, 4). Mutace v podocinovém genu způsobují také autozomálně recesivní formu SRNS, avšak většinou v pozdějším věku (infantilní SRNS nebo SRNS po 1. roce života). U pacientů s homozygotní nebo složenou heterozygotní mutací se SRNS projevuje nejčastěji před šestým rokem věku a velice rychle progreduje do chronického selhání ledvin. Na rozdíl od mutací v genu *NPHS1* je prevalence rekurence SRNS ve štetpu téměř nulová (4). Mutace v genu *NPHS2* jsou u nefrinských dětí s manifestací SRNS mezi 1.–18. rokem života těmi nejčastějšími (cca 10 %) (21).

Doba klinické manifestace závisí především na typu mutace v genu *NPHS2*. Nejčastější mutací je R138Q, u homozygotů pro tuto mutaci se SRNS manifestuje před šestým rokem života a jeho klinické projevy bývají závažnější. Příčinou závažnějšího fenotypu onemocnění u tohoto typu mutace je zkrácení bílkoviny podocinu, který narušuje vazbu nefrinu do oblasti šterbinové membrány podocyty (15). Naproti tomu polymorfismus R229Q, který s určitými konkrétními dalšími patogenními mutacemi na druhé alele genu *NPHS2* způsobuje zvýšené riziko vzniku SRNS, se vyskytuje častěji u starších dětí, adolescentů nebo

dokonce u dospělých pacientů a průběh onemocnění bývá méně závažný (21). Histologický nálezn u pacientů s mutacemi v *NPHS2* může vykazovat jak obraz fokálně-segmentální glomerulosklerózy (FSGS), tak i minimálních změn glomerulů (MCD) v časnějších stádiích, takže podle histologického obrazu nelze předpovědět, jestli bude mít dítě se SRNS mutovaný gen *NPHS2*, *NPHS1* nebo dokonce jiný.

Gen *WT1* (Wilms Tumor 1)

WT1 gen je tumor-supresorový gen umístěný na chromozómu 11, který kóduje transkripční faktor nezbytný pro vytváření genitouretrálního traktu a glomerulární filtrační membrány ve fetální ledvině (15). Po ukončení nefrogeneze na konci fetálního období je exprese genu *WT1* omezená pouze do oblasti podocytů. Gen *WT1* také řídí gen *SRY*, který kóduje specifický transkripční faktor stojící na počátku kaskády, jež determinuje rozvoj mužského pohlaví, proto se u mutací ve *WT1* genu projevují často poruchy mužského sexuální diferenciace (1). Mutace v genu *WT1*, které jsou autozomálně dominantně dědičné a ve více než 95 % případů pouze ve dvou exonech 8 a 9 (14), způsobují izolovaný SRNS nebo Denys-Drashův syndrom (DDS) nebo Frasierův syndrom (FS). Denys-Drashův syndrom je charakterizován časným (většinou infantilním nebo časným dětským) začátkem SRNS s rychlou progresí do chronického renálního selhání, mužským pseudohermafroditismem, vysokým rizikem vzniku Wilmsova tumoru (WT), který závisí zejména na typu mutace (větší riziko WT u tzv. non-KTS mutací ve *WT1* genu). Histologicky se většinou jedná o nálezn difuzní mesangiální sklerózy (DMS) v renální biopsii (15, 1). Většina těchto pacientů má heterozygotní zárodečnou mutaci genu *WT1*. Byly popsány též inkompletní formy DDS, vyznačující se časně vzniklým SRNS asociovaným s velkou urogenitální abnormalitou nebo s WT (14). Frasierův syndrom je vzácné onemocnění zahrnující triádu mužský pseudohermafroditismus, SRNS a vysoké riziko vzniku gonadoblastomu. Manifestace onemocnění je pozdější (mezi 2–6. rokem života) a riziko vzniku WT nižší než u pacientů s DDS. Navíc je progresse do chronického renálního selhání pomalejší než u DDS a nejčastějším histologickým nálezem je fokálně-segmentální glomeruloskleróza (FSGS) (15).

Vzhledem k tomu, že *WT1* gen je dominantní, je nutné vyšetření obou rodičů postižených pacientů, i když ve více než 50 % případů se jedná o spontánní mutace a rodiče jsou tak zdraví. Kvůli vysokému riziku nádorových onemocnění (WT, gonadoblastom) a genitouretrálních malformací se doporučuje u všech pacientů s prokázanou mutací v genu *WT1* doplnit vyšetření karyotypu a onkologické sledování pacienta. Dnes převládá názor, že u pacientů s mutací *WT1* genu, u nichž se dosud Wilmsův tumor nemanifestoval, ale u nichž hrozí časný vznik Wilmsova tumoru, by měla být v době progresse onemocnění do stádia chronického selhání ledvin indikována oboustranná nefrektomie a zahájena dialyzační léčba s následnou transplantací. Při manifestaci Wilmsova tumoru je nefrektomie samozřejmě indikována co nejdříve bez ohledu na poruchu renálních funkcí.

Gen *NPHS3* (NePHrotic Syndrome 3, *PLCE1*)

Gen *NPHS3* leží na 10. chromozómu a kóduje enzym fosfolipázu C-epsilon 1 (*PLCE1*), který se podílí na nitrobuněčné signalizaci generováním druhých posílů. Mutace, které

způsobí předčasně ukončení syntézy tohoto proteinu, se projevují histologickým obrazem difuzní mezangiální sklerózy (DMS). Téměř třetina případů DMS u dětí s NS je způsobena mutací v *PLCE1* genu a je tedy třikrát častější genetickou příčinou DMS u dětí než mutace v genu *WT* (10). Existuje korelace mezi genotypem a fenotypem u pacientů – věk při manifestaci NS byla dřívější u dětí se splice site mutacemi než u dětí s missense nebo C-terminálními truncating mutacemi (21), naopak missense mutace se projevují spíše obrazem FSGS. Byly popsány dva případy, kdy u pacientů se SRNS a mutacemi v *PLCE1* genu došlo k remisi NS léčbou cyklosporinem (8).

Gen *LAMB2*

Mutace *LAMB2* genu způsobují autozomálně-recesivní Piersonův syndrom. Tento syndrom je charakterizován nejčastěji kongenitálním nebo infantilním SRNS, těžkou mentální retardací a typickým postižením oka s mikrokorií. Gen leží na 3. chromozómu a kóduje protein laminin β -2. Nefrotický syndrom je velmi těžký, srovnatelný s kongenitálním NS finského typu. Postižení většinou umírají již v novorozeneckém nebo kojeneckém věku avšak jsou popsány i případy s mírnějším průběhem, které přežívají do dětského a výjimečně dokonce až do dospělého věku. U *LAMB2* genu byla zjištěna genotypicko-fenotypická korelace, kdy se pacienti s N-terminálními zkracujícími mutacemi manifestovali do 2 měsíců věku a naopak pacienti s C-terminálními zkracujícími mutacemi až po 2 měsících věku (21).

Gen *SMARCAL1*

Mutace v *SMARCAL1* genu způsobující velmi závažné multisystémové onemocnění Schimkeho imunoosseální dysplázií (SIOD). Toto onemocnění se projevuje T-buněčným imunodefektem, těžkou skeletální dysplázií s extrémně malým vzrůstem, typickou faciální dysmorfie a SRNS, který vede k chronickému selhání ledvin již v dětském věku. Mortalita pacientů s SIOD již v dětském věku je velmi vysoká, nejčastější příčinou úmrtí jsou buď závažné infekce při T-buněčném imunodefektu v kombinaci s hypogamaglobulinémií při SRNS nebo kardiovaskulární příhody při častých stenózách intrakraniálních arterií. V případě progresu do chronického selhání ledvin je transplantace ledviny diskutabilní, neboť je spojena s vysokým rizikem úmrtí na infekční komplikace při imunodeficitu.

Gen *LMX1B*

Autozomálně-dominantní nail-patella syndrom (NPS) je způsoben heterozygotními mutacemi v dominantním genu *LMX1B* kódujícím LIM homeobox transkripční faktor 1B, který hraje důležitou roli ve fetálním vývoji končetin a ledvin. Tento syndrom je klinicky, jak z názvu vyplývá, typicky charakterizován dysplázií nehtů a hypoplázií až úplným chyběním pately. U 10–40 % pacientů je přítomna i nefropatie, která se může projevit až nefrotickou proteinurií a/nebo hematurie, postižení ledvin je nejdůležitějším faktorem určujícím prognózu, neboť pacienti v 5 % progredují až do chronického selhání ledvin v mladém dospělém věku.

Gen *NUP93* (NucleoPorin 93)

Recentně objeveným genem, jehož recesivní mutace způsobují SRNS jen gen *NUP93*, který kóduje nukleoporin 93 – esenciální komponentu nukleárního pórového komplexu (NPC) (6). Děti s mutacemi v tomto genu se manifestují časně v předškolním věku a progredují za 1–5 let do chronického selhání ledvin. Dosud bylo popsáno pouze 7 rodin s *NUP93*-SRNS v mezinárodním registru (2 % všech případů), avšak u českých a slovenských dětí se SRNS byly objeveny 4 rodiny s *NUP93*-SRNS (5 % případů SRNS), čímž se zdá být tento typ třetím nejčastějším typem geneticky podmíněného SRNS v česko-slovenské populaci (3). U dospívajících a mladých dospělých jsou geneticky podmíněné formy SRNS logicky mnohem vzácnější než u dětí (2–5 %), přičemž také nejčastější mutované geny jsou jiné než u dětí. Jsou jimi geny *ACTN4*, *TRPC6* a *INF2* (21).

***ACTN4* gen**

Gen *ACTN4* kóduje protein, který je součástí aktinového cytoskeletu a váže se s f-aktinem. Aktinová cytoskeletální síť je nutná pro správnou prostorovou konfiguraci podocytárních buněk a jejich pohyb. Toto přesné prostorové uspořádání podocytů a jejich výběžků pravděpodobně umožňuje správnou funkci šterbinové membrány a tím zamezuje přestupu středních a velkých bílkovin do moči. Mutace v tomto genu způsobují SRNS s histologickým obrazem FSGS, který se manifestuje u dospívajících nebo u mladých dospělých většinou do 25 let. Onemocnění je autozomálně dominantně dědičné a označují se jako familiární FSGS typ 1.

***TRPC6* gen**

Tento gen zodpovědný u malé části dospívajících a mladých dospělých za rozvoj SRNS s histologickým obrazem FSGS kóduje kalciový kanál (*TRPC6*, transient receptor potential cation channel 6). Mutace způsobují vyšší aktivaci tohoto kanálu a zvýšený vstup kalcia do podocytů. Přesné vysvětlení, jak může mutace v tomto kanálu způsobit glomerulosklerózu, není zatím známo. Onemocnění je dědičné opět autozomálně dominantně a je označováno jako familiární FSGS typ 2.

***INF2* gen**

Heterozygotní mutace v genu inverted formin 2 (*INF2*) způsobují opět autozomálně-dominantní periferní neuropatii Charcot-Marie-Tooth syndrom (CMT). Tento gen kóduje protein inverted formin 2, který funguje jako regulační molekula při polymerizaci aktinu v podocytech. U malé části pacientů s CMT (asi 0,5 %) se může objevit proteinurie (většinou asymptomatická, vzácně i jako nefrotický syndrom, který je rezistentní na kortikoidy) a část pacientů může dospět v dospělosti až do chronického selhání ledvin (tzv. CMT-asociovaná glomerulopatie, histologicky většinou FSGS). Mutace v tomto genu byla nalezena i u 2-5 % dospělých pacientů se SRNS, kteří zatím nejevili klinické projevy CMT (izolovaný *INF2*-FSGS bez CMT) a dokonce u 12–17 % pacientů s autozomálně dominantní FSGS (7).

Klinický obraz monogenních forem SRNS

Klinickým projevem téměř všech monogenních forem NS je SRNS (20). Jedinou výjimku tvoří dva pacienti s mutacemi v genu *PLCE1*, kteří dosáhli plné remise při léčbě kortikoidy a cyklosporinem A (8). Existují však raritně i familiární formy steroid-senzitivního nefrotického syndromu (SSNS, autozomálně-recesivní i autozomálně-dominantní způsoby dědičnosti). U nich byl doposud objeven pouze jeden gen v jedné turecké rodině (gen *EMP2*, epithelial membrane protein 2), jehož mutace způsobovala autozomálně-recesivní familiární SSNS [Gee 2014], přičemž u několika dalších byla zjištěna asociace s HLA-DQA1, avšak bez objevu dalšího kauzálního genu pro familiární SSNS [Dorval 2018].

Diagnostika

U každého dítěte se steroid-rezistentním nefrotickým syndromem musí být pomýšleno na genetickou příčinu a mělo by být molekulárně-geneticky vyšetřeno. A to i přesto, že mezinárodní doporučení KDIGO z r. 2012 toto ještě neuvádějí. Současný názor většiny odborníků mezinárodních (17) i českých a slovenských je však takový, že u každého dítěte se SRNS by měla být provedena DNA analýza genů pro SRNS. Důvodů pro tato doporučení je několik (17): DNA analýza jednoznačně a nepochybnitelně zjisti skutečnou příčinu SRNS (nejedná se pak tedy již o idiopatický NS), může pacienty ušetřit biopsie ledviny a umožní prenatalní i postnatální diagnostiku u dalších členů rodiny. Navíc umožní predikci extrarenálních postižení (např. Wilmsova tumoru, gonadoblastomu, imunodefektu), prognózu pacientů včetně naděje na úspěch léčby cyklosporinem nebo rizika a rychlosti progresu choroby do chronického selhání ledvin.

Zjištění konkrétní molekulárně genetické příčiny má u pacientů se SRNS kromě diagnostického významu navíc přímý význam terapeutický a prognostický. Většina SRNS geneticky podmíněných totiž nereaguje na kortikoidy a v 85 % ani na podávání imunopresiv ze skupiny kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin A, takrolimus) a lze tedy pacienty s geneticky podmíněným nefrotickým syndromem ušetřit případných nežádoucích účinků těchto v naprosté většině případů geneticky podmíněných případů SRNS neúčinných léků.

Biopsie ledviny je obecně indikována u všech pacientů s kortiko-rezistentním NS, avšak histologický obraz neodliší idiopatický od geneticky podmíněného NS a proto biopsie ledviny s histologickým vyšetřením nenahradí DNA analýzu. Obě nejčastější formy geneticky podmíněného NS se totiž mohou histologicky projevovat jako minimální změny glomerulů (minimal change disease, MCD), FSGS nebo difusní mezangiální skleróza (DMS). Z toho důvodu je v současné době doporučováno provést molekulárně genetické vyšetření všem dětem s kortiko-rezistentním NS (buď současně s renální biopsií nebo optimálně ještě před provedením biopsi), aby se vyloučily genetické formy, zabránilo se další zbytečné léčbě a určila se prognóza onemocnění, riziko recurence onemocnění v transplantované ledvině i riziko NS pro další členy rodiny. Pro pacienty z České republiky by měla být provedena DNA analýza nejméně 3 nejčastějších genů způsobující geneticky podmíněný SRNS a to genu *NPHS2*, exonů 8 a 9 genu *WT1* a *NUP93*. Toto vyšetření odhalí více než dvě třetiny případů a je časově i finančně efektivní. Mutace v genu *NPHS1* jsou v našem regionu

vzácné a to i u dětí s kongenitálním NS (dosud 1 pacient). Pokud se vyšetří i gen *NPHS1*, odhalí se v evropské populaci dětí cca 90 % případů geneticky podmíněných NS. Ostatních 50 dosud známých genů jsou dle zkušeností z velkých světových kohort pacientů specifické pro velmi malé množství pacientů a jedná se o většinou familiárně unikátní geny.

Molekulárně genetické vyšetření těchto genů naopak nemá žádný smysl provádět u pacientů se steroid-senzitivním nefrotickým syndromem často relabujícím či kortikoid-dependentním. Ani v jednom případě se totiž nenalezla mutace v těchto genech pro SRNS. Až do r. 2014 nebyl znám žádný gen, jehož mutace způsobují SSNS. V r. 2014 byl objeven první gen (*EMP2*, epithelial membrane protein 2), jehož mutace byla u dvou tureckých dětí asociována s familiárním autozomálně-recesivním steroid-senzitivním (11).

Léčba

Naprostá většina geneticky podmíněných forem NS nereaguje na kortikoidy ani na podávání imunosupresiv běžně užívaných u dětí s idiopatickým NS. Jsou popsány pouze výjimečné případy (kolem 15 %) parciální nebo i kompletní remise NS u dětí s mutacemi v genech *NPHS2*, *WT1* nebo *PLCE1* léčených cyklosporinem A, což je vysvětlováno neimunologickými efekty cyklosporinu (např. stabilizace cytoskeletonu podocytů) (18, 12). Léčba je tedy především pouze symptomatická, zaměřená na antiproteinurickou a antihypertenzní medikaci – zejm. ACE inhibitory, blokátory angiotenzinového receptoru (ARB). V případě progresu do chronické renální insuficience (CHRI) symptomatická léčba CHRI a v případě progresu do chronického selhání ledvin i léčba dialýzou a transplantací.

Prognóza

Prognóza všech pacientů s monogenními formami NS je výrazně horší než u pacientů s idiopatickým NS a téměř všichni a relativně časně progredují do chronické renální insuficience a dospívají do terminálního chronického selhání ledvin většinou ještě v dětském věku. Navíc u syndromologických typů geneticky podmíněného SRNS je prognóza často negativně ovlivněna i extra-renálními projevy těchto syndromů, např. Wilmsovým tumorem či gonadoblastomem (*WT1*), očním postižením nebo mentální retardací (*LAMB2*) nebo imunodefektem, skeletálními a cévními abnormalitami (*SMARCAL1*). Naopak pozitivním faktem je, že geneticky podmíněné formy, na rozdíl od idiopatických forem s obrazem FSGS, nerekurují v transplantované ledvině, což významně zlepšuje prognózu přežívání funkce transplantované ledviny. Jedinou výjimkou jsou pacienti s fin-major mutacemi v genu pro nefrin (v ČR zatím diagnostikován pouze 1 pacient), kterým zcela chybí tento protein a kteří mohou po transplantaci vyvinout antinefrinové autoprotilátky a s nimi související proteinurii i po transplantaci ledviny (13).

PODĚKOVÁNÍ

Podporováno grantem AZV MZ ČR reg. č. 15-31586A financováno z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy.

SOUHRN

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován nefrotickou proteinurií a hypoalbuminemií, podle odpovědi na léčbu steroidy je dělen na steroid-senzitivní a steroid-rezistentní (SRNS). V dětském věku tvoří 20–30 % příčin steroid-rezistentních nefrotických syndromů monogenní formy. Nejčastějšími mutovanými geny jsou geny *NPHS2* (podocin), *NPHS1* (nefrin) a *WT1* (Wilmsův tumor). Zjištění konkrétní molekulárně genetické příčiny SRNS má kromě diagnostického významu navíc i přímý význam terapeutický a prognostický – ve většině případů je i terapie cyklosporinem a dalšími imunosupresivy bez efektu a pacienti spějí nezvratně do chronického selhání ledvin. Na rozdíl od idiopatických forem SRNS monogenní formy téměř nikdy nerekurují v transplantované ledvině.

Monogenic forms of steroid-resistant nephrotic syndrome

SUMMARY

Nephrotic syndrome (NS) is defined by nephrotic range proteinuria and hypoalbuminemia. Based on the response on steroid therapy it is classified as steroid-sensitive and steroid-resistant (SRNS). In childhood, 20–30% of all cases of SRNS are monogenic forms. The most common mutated genes are *NPHS2* (podocin), *NPHS1* (nefrin) and *WT1* (Wilms tumor). The recognition of the molecular genetic etiology of SRNS has diagnostic, therapeutic and prognostic significance – in the majority of cases the patients resistant also to cyclosporine and other immunosuppressives and all progress irreversible to end-stage renal failure. On the contrary to idiopathic forms of SRNS monogenic forms do not recur in transplanted kidney.

LITERATURA

1. Ahn Y. H., Park E. J., Kang H. G. Et al.: Genotype-phenotype analysis of pediatric patients with *WT1* glomerulopathy. *Pediatr. Nephrol.* 32, 2017: 81–89. – 2. Dorval G., Gribouval O., Martinez-Barquero V. et al.: Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 33, 2018: 473–483. – 3. Bezdříčka M., Štolbová Š., Seeman S. et al.: Genetic diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: a high proportion of causative variants in *NUP93*. *Pediatr. Nephrol.* 2018, in print. – 4. Bouchireb K., Boyer O., Gribouval O. et al.: *NPHS2* mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome: A Mutation update and the associated phenotypic spectrum. *Hum. Mutat.* 35, 2014: 178–186. – 5. Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al.: *NPHS2*, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* 24, 2000: 349–54. – 6. Braun D. A., Sadowski C. E., Kohl S. et al.: Mutations in nuclear pore genes *NUP93*, *NUP205* and *XPO5* cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat. Genet.* 48, 2016: 457–65. – 7. De Rechter S., De Waele L., Levtchenko E. et al.: Charcot-Marie-Tooth: Are you testing for proteinuria? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 19, 2015: 1–5. – 8. Hinkes B., Wiggins R. C., Gbadegesin R. et al.: Positional cloning uncovers mutations in *PLCE1* responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat. Genet.* 38, 2006: 1397–405. – 9. Hinkes B. G., Mucha B., Vlangos C. N. 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*). *Pediatrics.* 119, 2007: e907–19. – 10. Gbadegesin R., Hinkes B. G.,

Hoskins B. E. et al.: Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 2008: 1291–7. – 11. Gee H. Y., Ashraf S., Wan X. et al.: Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 94, 2014: 884–90. – 12. Gellermann J., Stefanidis C. J., Mitsioni A. et al.: Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr. Nephrol.* 25, 2010: 1285–9. – 13. Holmberg C., Jalanko H.: Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 29, 2014: 2309–17. – 14. Chernin et al.: Genotype/phenotype correlation in nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 2010: 1655–1662. 15. Joshi S., Andersen R., Jespersen B. et al.: Genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome: a review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing. *Acta Paediatr.* 102, 2012: 844–856. – 16. Kestilä M., Lenkkeri U., Männikkö M. et al.: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell.* 1, 1998: 575–82. – 17. Lovric S., Ashraf S., Tan W. et al.: Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol. Dial. Transplant.* 31, 2016: 1802–1813. – 18. Malina M., Cinek O., Janda J. et al.: Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatr. Nephrol.* 24, 2009: 2051–3. – 19. Patrakka J., Kestilä M., Wartiovaara J. et al.: Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int.* 58, 2000: 972–80. – 20. Ruf R. G., Lichtenberger A., Karle S. M. et al.: Arbeitsgemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie Study Group. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 2004: 722–32. – 21. Sadowski C. E., Lovric S., Ashraf S. et al.: A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 26, 2015: 1279–89.

Adresa autora: T. S. alej Svobody 76, 323 00 Plzeň