

Pregledni članek/Review article

## PODOCITOPATIJE

## PODOCYTOPATHIES

G. Novljan

*Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

### IZVLEČEK

Podociti igrajo osrednjo vlogo pri patofiziologiji številnih prirojenih in pridobljenih glomerulopatij, ki se izrazijo z nefrotskim sindromom. Pri prirojenih (genetskih) podocitopatijah se nefrotski sindrom praviloma ne odziva na zdravljenje s steroidi (SRNS). Z redkimi izjemami privedejo genetske oblike SRNS do končne ledvične odpovedi (KLO) in so v skoraj 20 % primerov vzrok KLO pri otrocih. Genske mutacije odkrijemo pri skoraj 30 % otrok in mladostnikov s SRNS. Najpogosteje odkrijemo mutacije v genih *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *PLCE1* in *LAMB2*. SRNS je lahko izoliran klinični pojav ali del sindromske motnje. Histopatološko se podocitopatije kažejo z nefropatijo z minimalnimi spremembami, žariščno segmentno glomerulosklerozo (FSGS), difuzno mezangijsko sklerozo ali kolapsno glomerulopatijo. Najpogosteje najdemo FSGS. V prispevku opisujemo genetske in zunanje vzroke podocitopatij. Navajamo tudi indikacije in pomen genetskega testiranja, ki je pomembno tako s terapevtskega kot s prognostičnega vidika.

**Ključne besede:** otroci, podocit, na steroide neodzivni nefrotski sindrom, fokalna segmentna glomeruloskleroza, genske mutacije.

### ABSTRACT

Podocytes play a crucial role in the pathophysiology of most inherited and acquired glomerulopathies presenting with the nephrotic syndrome. In the case of inherited (genetic) podocytopathies, the nephrotic syndrome is generally resistant to steroid therapy (SRNS). With very few exceptions, all monogenic forms of SRNS lead to end-stage renal disease (ESRD) and they are responsible for almost 20% of all cases of ESRD. Single-gene mutations are detected in almost 30% of children and adolescents with SRNS. The most frequently detected mutated genes are *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1*, *PLCE1* and *LAMB2*. SRNS may manifest itself as an isolated clinical finding or be part of a syndromal disorder. Histopathologically, the podocytopathies include minimal change nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), diffuse mesangial sclerosis and collapsing glomerulopathy. Most frequently, FSGS is found. In the present review,

we describe the different intrinsic (genetic) and extrinsic causes of podocytopathies. We also discuss the indications for genetic screening, which has important therapeutic and prognostic implications.

**Key words: children, podocyte, steroid-resistant nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, gene mutations.**

## UVOD

Med najbolj zanimiva dognanja na področju nefrologije v zadnjem desetletju vsekakor sodijo nova spoznanja o biologiji podocitov in osrednji vlogi podocitov pri patofiziologiji številnih dednih in pridobljenih glomerulopatij. Klinična obravnava otrok z nefrotskim sindromom pogosto temelji na histopatološkem vzorcu glomerulne okvare, kot so fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS), nefropatija z minimalnimi spremembami (NMS) (angl. *minimal change nephropathy*) ali mezangio-proliferativni glomerulonefritis. Pri tem ne smemo pozabiti, da v osnovi ne gre za samostojne bolezni, temveč za histopatološki opis bioptičnega vzorca v danem trenutku. Vemo, da je možno prehajanje iz ene od zgoraj navedenih histopatoloških slik v drugo (1). Nekateri otroci s FSGS se odzovejo na zdravljenje s kortikosteroidi, drugi ne. Pri slednjih gre za nefrotski sindrom, ki se ne odziva na zdravljenje s steroidi (angl. *steroid-resistant nephrotic syndrome*, SRNS). Pri nekaterih bolnikih se FSGS izrazi z nefrotskim sindromom že v prvih mesecih življenja (kongenitalni nefrotski sindrom, KNS), pri drugih šele v odraslosti. Pri nekaterih bolnikih se FSGS ponovi v presajeni ledvici, pri drugih ne. Opisana fenotipska variabilnost je odraz različnih osnovnih bioloških procesov, ki privedejo do podobnega histopatološkega vzorca glomerulne okvare (angl. *downstream injury*) (2). S kliničnega in še posebej s terapevtskega vidika je pomembno, da poznamo in razlikujemo različne vzroke, ki privedejo do skupne končne histopatološke slike. Zdravljenje je tako lahko bolj usmerjeno, bolj uspešno in z manj neželenimi učinki.

Bolezni, ki se klinično izrazijo z nefrotskim sindromom, razdelimo na glomerulopatije, povzročene z imunskimi mehanizmi (npr. protitelesa, imunski kompleksi, komplementni sistem), glomerulopatije, ki so posledica presnovne bolezni (npr. sladkorna bolezen, Fabryjeva bolezen), in na glomerulopatije, ki so posledica strukturnih sprememb in motenj delovanja glomerulnih celic (3). Načeloma so lahko prizadete vse strukture in celice glomerula, vendar izsledki novejših raziskav kažejo, da so najpogosteje prizadeti podociti, zato so to skupino bolezni poimenovali podocitopatije (2). Pravilno delovanje podocitov temelji na natančno urejeni celični zgradbi, ki vključuje pravilno sestavo »slit-diafragme« (SD), pravilno delovanje aktinskega citoskeleta ter drugih strukturnih in adaptorskih beljakovin, ustrezno mikrookolje z normalno glomerulno bazalno membrano (GBM), na katero se pritrujejo podociti, ter nemoten in nepretrgan potek različnih biokemijskih procesov, ki vzdržujejo stanje visoke diferenciacije.

Funkcijske ali strukturne nepravilnosti podocitov so lahko prirojene (dedne) ali pridobljene. Pridobljene motnje so lahko primarne (idiopatske) ali sekundarne (reaktivne). Zaradi vedno večjega števila prepoznanih specifičnih genetskih motenj se idiopatska skupina zmanjšuje in omenjena delitev pridobljenih podocitopatij bo verjetno kmalu neustrezna. Klinična slika je odvisna od tega, ali gre za izolirano podocitopatijo (t. i. nesindromska oblika) ali so hkrati prizadeti tudi drugi organski sistemi in tkiva (t. i. sindromska oblika). Pri prirojelih (genet-

skih) podocitopatijah se nefrotski sindrom praviloma ne odziva na zdravljenje s steroidi (SRNS). V strokovni literaturi zato SRNS pogosto uporabljajo kot klinični ekvivalent prirojene podocitopatije. Z redkimi izjemami privedejo dedne (genetske) oblike SRNS do končne ledvične odpovedi (KLO) in so v skoraj 20 % primerov vzrok KLO pri otrocih (4, 5). Dedovanje sledi Mendlovim pravilom in je lahko avtosomno dominantno (AD) ali avtosomno recesivno (AR). Mitohondrijske genske motnje se dedujejo po materi.

## ZGRADBA FILTRACIJSKE PREGRADE

Glomerulna filtracijska pregrada je kompleksna struktura, ki jo sestavljajo fenestrirane endotelne celice glomerulnih kapilar, GBM in epitelne celice (podociti), ki so z nožicami pritrjene na GBM. Citoskelet v podocitnih nožicah je povezan z GBM preko integrina  $\alpha 3 \beta 1$  ter z beljakovinskim kompleksom nemišičnega miozina in aktina, ki je povezan z  $\alpha$ - in  $\beta$ -distroglikani. Nožice povezuje membrani podobna struktura, ki jo imenujemo »slit-diafragma« (SD) (6). SD je tridimenzionalna beljakovinska struktura s posebno prostorsko razporeditvijo posameznih sestavin. Najpomembnejša sestavina SD so molekule nefrina, ki izhajajo iz sosednjih podocitnih nožic in se v sredini združijo kot zadrga. Hrbtenico SD tvorijo še dodatne strukturne beljakovine (npr. NEPH1, NEPH2, FAT1, FAT2, dendrin), ki se povezujejo med seboj in hkrati tudi z adaptorskimi beljakovinami v notranjosti podocitov (npr. podocin, CD2AP, ZO-1, CASK, MAGI-1) (7). Kompleksna interakcija številnih beljakovin vzdržuje strukturno integriteto SD, povezuje nefrin s podocitnimi nožicami, stabilizira podocitni citoskelet in omogoča prenos regulatornih signalov iz SD v podocit (8). Pri stabilizaciji citoskeleta ima pomembno vlogo tudi  $\alpha$ -aktinin-4 (9).

Kljub kompleksni zgradbi deluje glomerulna filtracijska pregrada kot enota. Prehod makromolekul, vključno z beljakovinami, skozi filtracijsko pre-

grado je odvisen predvsem od velikosti molekule in njenega naboja. Anionske molekule prehajajo težje, vendar nekatera novejša spoznanja naboju molekul ne pripisujejo več tolikšnega pomena kot nekoč (10). Voda in majhne kationske molekule, ki nastajajo v presnovnih procesih, se neovirano filtrirajo in izločajo s sečem. Večina plazemskih beljakovin se kljub velikemu krvnemu pretoku v ledvicah ne izloča s sečem. Molekule z velikostjo nad 25 Å ( $1 \text{ Å} = 0,1 \text{ nm}$ ) glomerulna pregrada pretežno zadrži, za molekule, večje od 42 Å, pa je praktično neprepustna. Albumini (36 Å) se zato v glomerulih filtrirajo le minimalno, poleg tega pa imajo na površini negativen naboj.

Posamezne sestavine glomerulne filtracijske pregrade različno prispevajo k omejevanju izločanja makromolekul. Fenestrirane endotelne celice prepuščajo relativno velike molekule (elektronevtralne do 375 Å) (11). GBM je bolj fino sito z osnovno strukturo, ki jo tvorijo vlakna kolagena IV ( $\alpha 3(\text{IV})$ ,  $\alpha 4(\text{IV})$  in  $\alpha 5(\text{IV})$ ) (12). Različne snovi zapolnjujejo prostor med vlakni, med katerimi so najpomembnejše laminin, nidogen in heparan sulfat proteoglikan. Anionski proteoglikan ovira prehod anionskih molekul skozi filtracijsko pregrado. Najbolj restriktivne so epitelne celice (podociti s SD med nožicami podocitov) (13, 14). Zato se makromolekule, ki preidejo skozi GBM, lahko kopičijo pod podociti in SD (subepitelno). Pri boleznih glomerula s proteinurijo je skupna filtracijska površina zmanjšana (tudi število por je manjše), kar se odraža v zmanjšanem izločanju manjših molekul. Hkrati je zaradi večjega števila velikih por povečano izločanje makromolekul, ki sicer še vedno predstavljajo zelo majhen delež vseh por (15).

## CELIČNA BIOLOGIJA PODOCITOV

Podociti so terminalno diferencirane in visoko specializirane epitelne celice, ki prekrivajo zunanjo površino glomerulnih kapilar. Obliti so s primarnim urinom in povezani le z glomerulno bazalno mem-

brano ter s sosednjimi podociti preko SD. Z izjemo redkih bolezenskih stanj (npr. nefropatija zaradi okužbe s HIV (16)) ne vstopajo v delitveni cikel in ne proliferirajo, po čemer se pomembno razlikujejo od mezangijskih in endotelnih celic. Ob morebitni poškodbi se število podocitov bodisi zaradi odlepljenja od podlage (GBM) bodisi zaradi apoptoze, nekroze ali avtofagije zmanjša. Zmanjšanje števila podocitov je neposredno povezano s pojavom proteinurije in z glomerulno sklerozo (17). Sprva so menili, da obstajata vsaj dve izjemi, pri katerih vendarle pride do proliferacije podocitov, in sicer hitro napredujoči glomerulonefritis s polmeseci ter kolapsna oblika FSGS. Domnevali so, da v teh primerih pride do dediferenciacije podocitov in s tem do ponovnega vstopa v delitveni cikel (18). Novejši izsledki kažejo, da gre v obeh primerih verjetno prej za proliferacijo parietalnih epitelnih celic, med katerimi so lahko tudi matične progenitorske celice za podocite (19, 20).

Podociti imajo številne pomembne naloge. Zaradi posebnih strukturnih in funkcijskih značilnosti imajo ključno vlogo pri oblikovanju in ohranjanju filtracijske pregrade, ob tem pa tudi uravnavajo njeno selektivno prepustnost (9). Bogat aktinski citoskelet jim omogoča, da vzdržujejo strukturno integriteto glomerulnih kapilar in skupaj z mezangijskimi celicami nasprotujejo sili znotrajkapilarnega hidrostatskega tlaka (21, 22). Sodelujejo pri reabsorpciji filtriranih beljakovin z endocitozo na receptor FcRn vezanih protiteles IgG in albuminov (23, 24). Še posebej pomembno se zdi odstranjevanje IgG, ki so se nakopičili v GBM ter podociti in njihovimi nožicami (subepitelno) zaradi različne prepustnosti posameznih slojev glomerulne filtracijske pregrade. Podociti proizvajajo več beljakovin zunajceličnega matriksa, ki so potrebne za razvoj in vzdrževanje normalne GBM (npr. laminin  $\beta 2$  (25), kolagen  $\alpha 3(IV)$ ,  $\alpha 4(IV)$ ,  $\alpha 5(IV)$  (26)). Proizvajajo in izločajo tudi različne celične mediatorje in nujno potrebne rastne dejavnike, ki omogočajo normalno delovanje sosednjih endotelnih celic glomerulnih kapilar in mezangijskih celic (npr. VEGF (angl. *vascular*

*endothelial growth factor*) (27) in PDGF-D (angl. *platelet derived growth factor D*) (28)). Pomanjkanje VEGF lahko povzroči hipertrofijo (nabrekanje) in hiperplazijo endotelnih celic z izgubo endotelne fenestracije (29).

## GENETSKE MOTNJE PODOCITOV

Pri skoraj 20 % otrok z nefrotskim sindromom zdravljenje s steroidi ni uspešno. SRNS uvrščamo med najpogostejše indikacije za ledvično biopsijo pri otrocih (6). V večini primerov ugotovimo histopatološke spremembe, skladne s FSGS (do 75 %), sledijo NMS, difuzna mezangijska sklerozna (DMS) in IgM-nefropatija (30, 31). Pri patogenezi prirojenih (dednih) oblik SRNS igrajo osrednjo vlogo strukturne ali funkcijske nepravilnosti podocitov. Najboljši dokaz je prepoznavna vzročnih mutacij v genih, katerih produkti so brez izjeme umeščeni v podocitu ali v SD (32).

Mejnik raziskav na področju genetskih vzrokov za SRNS je odkritje (iz leta 1998), da so mutacije v genu *NPHS1*, ki kodira strukturno podocitno beljakovino nefrin, vzrok za KNS finskega tipa (33). Sledilo je odkritje številnih drugih genskih sprememb in tako danes poznamo že več kot 25 genov, katerih mutacije so povezane s SRNS. Genske mutacije odkrijemo pri skoraj 30 % otrok in mladostnikov s SRNS (34). Pri večini (85 %) bolnikov z genetskim vzrokom SRNS so prisotne mutacije v *NPHS2* (9,9 %), *NPHS1* (7,3 %), *WT1* (4,8 %), *PLCE1* (2,2 %) in *LAMB2* (1,1%). Vse ostale posamezne mutacije odkrijemo pri manj kot 1 % teh bolnikov (34). Mlajši kot je otrok ob pojavu bolezni, večja je verjetnost genetskega vzroka. Približno 66 % primerov SRNS v prvem letu starosti in kar 85 % primerov SRNS v prvih treh mesecih življenja je posledica mutacij v enem od štirih odgovornih genov (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* in *LAMB2*) (35).

Mutacije lahko okvarijo regulatorje genetskega prepisa (transkripcijski faktorji), beljakovine SD,

Tabela 1. Nesindromski genetski vzroki SRNS (FSGS) (30, 34, 36, 77, 78).

Table 1. Non-syndromal genetic causes of SRNS (FSGS) (30, 34, 36, 77, 78).

| Gen*            | Genetski produkt*        | Dedovanje | Histopatologija** | Opombe                                  |
|-----------------|--------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------------|
| <i>NPHS2</i>    | podocin                  | AR        | FSGS (NMS, DMS)   | najpogostejša oblika SRNS v otroštvu    |
| <i>NPHS1</i>    | nefrin                   | AR        | DMS (FSGS)        | KNS finskega tipa                       |
| <i>PLCE1</i>    | PLCE1                    | AR        | DMS (FSGS)        | opisan primer SSNS                      |
| <i>INF2</i>     | formin                   | AD        | FSGS              | adolescenca in odrasla doba, lahko CMT  |
| <i>TRPC6</i>    | TRPC6                    | AD        | FSGS              | variabilen fenotip                      |
| <i>MYO1E</i>    | nemišični miozin 1E      | AR        | FSGS              | lahko spemembe v GBM                    |
| <i>ADCK4</i>    | kinaza                   | AR        | FSGS              | mitohondrijska motnja                   |
| <i>ARHGDI1A</i> | RhoGDI $\alpha$          | AR        | DMS               | redka mutacija                          |
| <i>ACTN4</i>    | $\alpha$ -aktin-4        | AD        | FSGS              | odrasla doba                            |
| <i>COQ2</i>     | PHB-propenil transferaza | AR        | CG (FSGS)         | mitohondrijska motnja, lahko sindromska |
| <i>CD2AP</i>    | CD2AP                    | AR        | FSGS              | zelo redka mutacija                     |

Legenda; AD – avtosomno dominantno; AR – avtosomno recesivno; CMT – Charcot-Marie-Tooth nevropatija; KNS – kongenitalni nefrotski sindrom; DMS – difuzna mezangijska skleroza; FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza; NMS – nefropatija z minimalnimi spremembami; PHB – parahidroksibenzoat; SRNS: – na steroide neodziven nefrotski sindrom; SSNS – na steroide občutljiv nefrotski sindrom.

\* Natančnejši opis mutacije in genskega produkta je v besedilu prispevka.

\*\* Na prvem mestu je navedena najpogostejša histopatološka sprememba. V oklepajih so dodatne možne oblike prezentacije.

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; CMT: Charcot-Marie-Tooth neuropathy; KNS: congenital nephrotic syndrome; DMS: diffuse mesangial sclerosis; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; NMS: minimal change nephropathy; PHB: parahydroxybenzoate; SRNS: steroid resistant nephrotic syndrome; SSNS: steroid sensitive nephrotic syndrome.

\* A more detailed description of mutated genes and the relevant gene products is provided in the text of the article.

\*\* The most frequent histopathological presentation is mentioned first, and is followed by additional possibilities (in brackets).

beljakovine celične membrane (na luminalni in abluminalni strani), citoplazemske beljakovine (tudi mitohondrijsko RNK) in beljakovine zunajceličnega matriksa. Podocyte lahko intrinzično okvari-jo tudi nekatere metabolične bolezni, ki so posledica genetske mutacije (npr. Fabryjeva bolezen, ki je posledica mutacije v genu za  $\alpha$ -galaktozidazo A (36)).

Večina bolnikov z monogenetskim SRNS ima izolirano (nesindromsko) ledvično prizadetost. Le pri 17 % teh bolnikov najdemo vsaj eno zunajledvično

manifestacijo (37). Pri avtosomno recesivno dednih izoliranih oblikah SRNS najdemo najpogosteje mutacije v genih *NPHS1*, *NPHS2* in *PLCE1*. Za te mutacije je značilno, da se izrazijo že v zgodnjem otroštvu. Mutacije, ki se dedujejo avtosomno dominantno, se pogosteje izrazijo šele v odrasli dobi, so manj penetrantne in bolniki pogosto nimajo klinično izraženega nefrotskega sindroma (npr. *TRPC6*, *INF2*, *ACTN4*) (38). Nesindromske genetske vzroke SRNS prikazujemo v Tabeli 1.

Tabela 2. Sindromski genetski vzroki SRNS (FSGS) (30, 34, 36, 42, 77, 78).

Table 2. Syndromal genetic causes of SRNS (FSGS).

| Gen*                      | Genski produkt*          | Dedovanje | Histopatologija** | Sindromski fenotip                                                                                  |
|---------------------------|--------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>WT1</i>                | TF                       | AD        | DMS (FSGS)        | DDS, Frasierjev sindrom, sindrom WAGR, lahko izolirana DMS                                          |
| <i>LAMB2</i>              | laminin $\beta 2$        | AR        | DMS               | Piersonov sindrom, variabilen fenotip                                                               |
| <i>SMARCAL1</i>           | SMARCAL1                 | AR        | FSGS              | Schimkejev sindrom                                                                                  |
| <i>INF2</i>               | formin                   | AD        | FSGS              | Charcot-Marie-Toothova nevropatija                                                                  |
| <i>COQ6</i>               | Q10 monooksigenaza 6     | AR        | FSGS (DMS)        | naglušnost, konvulzije, ataksija                                                                    |
| <i>ITGA3</i>              | $\alpha 3$ -integrin     | AR        | FSGS              | KNS, intersticijska pljučna bolezen, bulozna epidermoliza                                           |
| <i>COQ2</i>               | PHB-propenil transferaza | AR        | FSGS (KG)         | živčno-mišične bolezni, lahko izolirana                                                             |
| <i>LMX1B</i>              | LIM Hbox TF1             | AD        | FSGS              | sindrom Nail-patella                                                                                |
| <i>PDSS2</i>              | DD-sintaza               | AR        | FSGS              | Leighov sindrom                                                                                     |
| <i>ITGB4</i>              | $\beta 4$ -integrin      | AR        | FSGS              | bulozna epidermoliza in proteinurija                                                                |
| <i>tRNK<sup>Leu</sup></i> | tRNK <sup>Leu</sup>      | po materi | FSGS              | sindrom MELAS                                                                                       |
| <i>SCARB2</i>             | SCARB2/Limp2             | AR        | KG                | akcijski mioklonus in proteinurija                                                                  |
| <i>MYH9</i>               | nemišični miozin         | AD        | FSGS              | May-Hegglinov sindrom, Sebastianov sindrom, Fechtnerjev sindrom, Alportu podoben in Epstein sindrom |

Legenda: AD – avtosomno dominantno; AR – avtosomno recesivno; KG – kolapsna glomerulopatija; DDS – Denys-Drash sindrom; DMS – difuzna mezangijska skleroza; DD – dekaprenil difosfat; FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza; MELAS – mitohondrijska miopatija-encefalopatija-laktatna acidoza-kapi podobne epizode (angl. stroke-like); PHB – parahidroksibenzoat; SRNS – na steroide neodziven nefrostki sindrom; TF – transkripcijski faktor; WAGR – Wilms tumor-aniridija-genitalne anomalije-mentalna retardacija.

\* Natančnejši opis mutacije in genskega produkta je v besedilu prispevka.

\*\* Na prvem mestu je navedena najpogostejša histopatološka sprememba. V oklepajih so dodatne možne oblike prezentacije.

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; KG: collapsing glomerulopathy; DDS: Denys-Drash syndrome; DMS: diffuse mesangial sclerosis; DD: decaprenyl diphosphate; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; MELAS: mitochondrial myopathy-encephalopathy-lactic acidosis-stroke-like episodes; PHB: parahydroxy benzoate; SRNS: steroid resistant nephrotic syndrome; TF: transcription factor; WAGR: Wilms tumor-aniridia-genitourinary anomalies-mental retardation.

\* A more detailed description of mutated genes and the relevant gene products is provided in the text of the article.

\*\* The most frequent histopathological presentation is mentioned first, and is followed by additional possibilities (in brackets).

Pri sindromski obliki nefrotskega sindroma so pogosto v ospredju zunajledvične manifestacije bolezni in so praviloma diagnostične. To usmerja tudi genetsko diagnosticiranje. Izjema so mutacije v genu

*WT1* in mutacije mitohondrijskih genov, pri katerih je SRNS lahko izolirana klinična manifestacija. Med sindromske genetske motnje, ki jih spremlja proteinurija zaradi bolezni glomerulne filtracijske

pregrade, uvrščamo Alportov sindrom (prizadetost kolagena v GBM) (9), Denys-Drashev sindrom, Frasierjev sindrom, sindrom WAGR, Piersonov sindrom in sindrom MELAS (39). Najpogostejši mutaciji, ki sta podlagi sindromske oblike SRNS, sta mutaciji v genih za *WT1* in *LAMB2*. Genetske vzroke za sindromske oblike SRNS prikazujemo v Tabeli 2. Mutacije, ki motijo sintezo koencima Q10 (mitohondriopatije) (npr. *COQ2*, *COQ6*, *PDSS2*, *ADCK4*), ugotavljamo pri približno 1 % bolnikov s SRNS (34). V nekaterih primerih je uspešno zdravljenje s koencimom Q10. Nedavno so odkrili mutacijo v genu *WDR73*, ki je povezana z redkim Galloway-Mowatovim sindromom. V ospredju so nevrodegenerativni simptomi, ki jih v nekaterih primerih lahko spremlja variabilna ledvična prizadetost. Deduje se avtonomno recesivno (40).

V nadaljevanju podajamo kratek opis mutacij, odkritih pri bolnikih s podocitopatijo in posledičnim SRNS (našteto po padajoči pogostosti) (34).

1. *NPHS2*. Kodira podocin, ki je adaptorska beljakovina. Skupaj z drugimi beljakovinami veže nefrin na podocit, ohranja strukturno integriteto SD in stabilizira aktinski citoskelet. Genetska motnja se deduje avtosomno recesivno in se kaže s FSGS (41). Je najpogostejši vzrok SRNS v otroštvu. Lahko se kaže tudi kot KNS (42).
2. *NPHS1*. Kodira nefrin, ki je osrednja strukturna beljakovina SD. Genetska motnja se deduje avtosomno recesivno in se klinično kaže kot KNS finskega tipa. Do danes poznamo vsaj 200 mutacij v *NPHS1*. Najpogostejši mutaciji sta Fin-major in Fin-minor, ki ju ugotavljamo pretežno pri otrocih finskega porekla (33). KNS finskega tipa je najpogosteje povezan s homozigotno mutacijo Fin-major/Fina-major. Sledita kombinirana heterozigotna mutacija Fin-major/Fin-minor in homozigotna mutacija Fin-minor/Fin-minor (43). Določene mutacije lahko povzročijo tudi FSGS kasneje v otroštvu.
3. *WT1* (angl. *Wilms tumor suppressor gene*). Kodira transkripcijski faktor, ki preko ve-zave na DNK uravnava izražanje številnih genov. Mutacije privedejo do motenj v urogenitalnem razvoju, do pojava Wilmsovega tumorja in do difuzne mezangijske skleroze (lahko tudi FSGS). Nefrotski sindrom se pojavi v zgodnjem otroštvu. Motnja se deduje avtosomno dominantno. Sindromske oblike so Denys-Drashev sindrom, Frasierjev sindrom in sindrom WAGR (44, 45). Možen je pojav izolirane DMS (46, 39).
4. *PLCE1*. Kodira beljakovino, ki jo uvrščamo v družino fosfolipaz (angl. *Phospholipase C epsilon-1*) in katalizira hidrolizo polifosfoinozitidov. Produkti te reakcije sprožijo kaskado znotrajceličnih odzivov, ki vplivajo na celično rast in diferenciacijo celice. Motnja se klinično kaže z nefrotskim sindromom v zgodnjem otroštvu. Deduje se avtosomno recesivno. Histopatološko je v ospredju DMS, redkeje FSGS. Opisujejo primer odzivnosti na zdravljenje s steroidi (5).
5. *LAMB2*. Kodira laminin  $\beta 2$ , ki ima ključno vlogo pri pričvrščevanju podocitov na GBM. Motnja se deduje avtosomno recesivno. Klinično se SRNS izrazi v zgodnjem otroštvu (KNS) in je sestavni del Piersonovega sindroma (47). Histopatološko je v ospredju DMS. Obstoj izolirane oblike DMS ni povsem potrjen (48). Morda gre v teh primerih za manj izražen fenotip Piersonovega sindroma (49).
6. *SMARCAL1*. Kodira beljakovino SMARCAL1 (angl. *SWI/SNF2-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily a-like-1*) (50), ki sodeluje pri uravnavanju transkripcije, replikacije in obnove. Klinično se kaže kot imunsko-kostna displazija z nefrotskim sindromom (Schimkejev sindrom). Bolezen je lahko različno izražena. V nekaterih primerih se ugodno odziva na zdravljenje z inhibitorji ACE v kombinaciji s sartani. Deduje

- se avtosomno recesivno. Histopatološka slika najpogosteje kaže FSGS (oblika »tip« in kolapsna oblika). KLO se navadno pojavi med 5. in 15. letom starosti (51).
7. *INF2*. Kodira invertirani formin 2, ki je udeležen pri nukleaciji in elongaciji aktina in tako vpliva na delovanje aktinskega citoskeleta. Deduje se avtosomno dominantno in se klinično izrazi v pozni adolescenci ali v odrasli dobi. Histopatološko se kaže s FSGS. Proteinurija je pod pragom nefrotskega sindroma (52). Lahko se izrazi kot Charcot-Marie-Toothova nevropatija (53).
  8. *TRPC6*. Kodira kationski kanalček v membrani podocitov (angl. *transient receptor potential cation channel, type 6*). Mutacije privedejo do povečanega vtoka kalcija v celico. Klinično se kaže kot avtosomno dominantno dedna FSGS z variabilnim fenotipom znotraj iste družine. Proteinurija pogosto ne doseže praga za nefrotski sindrom (54).
  9. *COQ6*. Kodira koencim Q10 monoooksigenazo 6, ki je potrebna za biosintezo koencima Q10. Koencim Q10 je v maščobah topna sestavina v celični membrani, kjer deluje kot prenašalec elektronov in protonov. Ključno vlogo igra kot prenašalec elektronov v dihalni verigi v mitohondrijih. Mutacija se deduje avtosomno recesivno. Klinično ugotovimo FSGS (ali DMS) s pridruženo senzorevralno naglušnostjo (55). V nekaterih primerih je uspešno zdravljenje s koencimom Q10.
  10. *ITGA3*. Mutacija privede do izgube integrina  $\alpha 3$ , ki skupaj z integrinom  $\beta 1$  tvori heterodimer, pomemben za povezovanje celic z zunajceličnim matriksom (GBM). Klinično ugotovimo KNS, intersticijsko pljučno bolezen in bulozno epidermolizo (56). Deduje se avtosomno recesivno. Histopatološko se kaže s FSGS in z intersticijsko fibrozo. Možne so tudi pridružene motnje v razvoju ledvic (CA-KUT) (57).
  11. *MYO1E*. Kodira molekulo nemišičnega miozina 1E, ki je v normalnem stanju povezan s celično membrano in je ena od ključnih beljakovin za normalno delovanje aktinskega citoskeleta v nožicah podocitov. Deduje se avtosomno recesivno. Histopatološko se bolezen izrazi s FSGS že v otroški dobi (58). Lahko so prisotne spremembe GBM in hematurija (59).
  12. *COQ2*. Kodira parahidroksibenzoat-propenil transferazo, ki je potrebna za sintezo koencima Q10. Pomanjkanje koencima Q10 se deduje avtosomno recesivno. Histopatološko najdemo kolapsno glomerulopatijo (lahko FSGS) (60). Pomanjkanje koencima Q10 se lahko kaže tudi kot sindromska bolezen. Opisani so trije klinični fenotipi: miopatija s prizadetostjo centralnega živčnega sistema, infantilna encefalomiopatija s prizadetostjo ledvic (nefrotski sindrom) in ataksija z cerebelarno atrofijo. V teh primerih najdemo histopatološko večinoma FSGS (61). V nekaterih primerih je uspešno zdravljenje s koencimom Q10.
  13. *LMX1B*. Kodira transkripcijski faktor LIM Hbox TF1, ki uravnava izražanje genov za *COL4A4* in za podocin. Posledice so nepravilno kopičenje kolagena v GBM in funkcijske spremembe SD. Klinična slika je kombinacija onihoosteodistrofije, proteinurije in hematurije (sindrom noht-pogačica; angl. *nail-patella syndrome*) (62). Histopatološko najdemo FSGS. Deduje se avtosomno dominantno (63).
  14. *ADCK4*. Kodira kinazo (angl. *aarF domain containing kinase 4*), ki sodeluje pri sintezi koencima Q10. Mutacija se deduje avtosomno recesivno. Histopatološko se kaže kot FSGS. Lahko se pojavi v zgodnjem otroštvu. V nekaterih primerih je uspešno zdravljenje s koencimom Q10 (64).

15. *PDSS2*. Kodira dekaprenil difosfat sintazo, ki je prvi encim v sintezi koencima Q10 (65). Bolezen sodi med mitohondropatije. Klinično se kaže kot Leighov sindrom. Deduje se avtosomno recesivno. Histopatološko se kaže s FSGS (60). V nekaterih primerih je uspešno zdravljenje s koencimom Q10.
16. *ITGB4*. Kodira strukturno beljakovino  $\beta 4$  integrin, ki povezuje podocyte z GBM. Klinično se kaže s kombinacijo proteinurije in bulozne epidermolize. Deduje se avtosomno recesivno. Histopatološka slika ustreza FSGS. Bolezen je izražena že ob rojstvu (66).
17. *ARHGDI1A*. Kodira beljakovino RhoGDI $\alpha$  (angl. *Rho GDP (guanosine diphosphate) dissociation inhibitor  $\alpha$* ), ki pomembno uravnava aktivnost aktinskega citoskeleta. Deduje se avtosomno recesivno. Histopatološko se kaže z DMS (67).
18. *ACTN4*. Kodira  $\alpha$ -aktin-4, ki povezuje aktinske filamente in tako ohranja funkcionalno strukturo podocita in njegovo motiliteto. Kaže se kot avtosomno dominantna dedna oblika FSGS, ki se večinoma pojavi v odrasli dobi (68).
19. *CD2AP*. Kodira adaptorsko beljakovino (angl. *CD2 associated protein*), ki sodeluje pri kompleksnih interakcijah številnih beljakovin, ki vzdržujejo strukturno integriteto SD, povezujejo nefrin s podocitnimi nožicami, stabilizirajo podocitni citoskelet in omogočajo prenos regulatornih signalov iz SD v podocit (8). Gre za zelo redko mutacijo, ki se deduje avtosomno recesivno. Histopatološko se kaže s FSGS (69, 70).
20. *SCARB2*. Kodira lizosomsko membransko beljakovino SCARB2/Limp2. Pomanjkanje te beljakovine se klinično kaže s kombinacijo akcijskega mioklonusa in proteinurijo (angl. *action myoclonus-renal failure syndrome*). Histopatološko najdemo kolapsno glomerulopatijo (CG). Deduje se avtosomno recesivno. Natančen etiopatološki mehanizem okvare ledvic še ni pojasnjen (71).
21. *tRNK<sup>Leu</sup>*. Mutacije v mitohondrijski DNK za ta gen povezujejo s FGSG, ki se pojavi v odrasli dobi. Gre za motnjo v delovanju mitohondrijev in se kaže kot sindrom MELAS. Ledvična prizadetost je lahko tudi izolirana. Deduje se izključno po materi (72).
22. *MYH9*. Kodira podvrsto nemišičnega miozina (angl. *myosin heavy chain 9*), ki je potreben za normalno kontraktilno funkcijo aktinskega citoskeleta. Deduje se avtosomno dominantno. Histopatološko se kaže kot FSGS, vendar genetska motnja ni zelo penetrantna. Domnevajo, da so za izražanje bolezni potrebni še drugi genetski dejavniki ali dejavniki okolja. Mutacije so povezali z različnimi sindromi, kot so May-Hegglinov sindrom, Sebastianov sindrom, Fechtnerjev sindrom, Alportov sindrom in Epsteinov sindrom (73).
23. *APOLI1*. Kodira apolipoprotein L1, ki se veže na apolipoprotein A1 in je sestavni del delcev HDL. Je pomemben dejavnik v presnovi maščob. Mutacija je bolj pogosta pri bolnikih afriškega izvora. Povezana je z odpornostjo na tripanosomo. Deduje se avtosomno recesivno. Ledvična prizadetost se kaže kot FSGS (74).
24. *PTPRO* (tudi GLEPP1). Kodira tirozinsko fosfatazo (angl. *protein tyrosine phosphatase receptor type O*), ki je prisotna na apikalnem delu membrane podocitnih nožic. Udeležena je pri prenosu celičnih signalov in pri presnovi citoskeleta. Fosforilacija beljakovin nefrina in ZO-1 spremeni njuno povezanost z ostalimi beljakovinami SD. Deduje se avtosomno recesivno. Pojavi se v zgodnjem otroštvu. Histopatološka slika ustreza FSGS (75).

25. *LCAT*. Kodira encim lecitin holesterol acil-transferazo. Bolezen lahko spremlja nefrotski sindrom (76). Deduje se avtosomno recesivno.

Na prisotnost dedne oblike podocitopatije in na prisotnost posamezne mutacije nas navaja klinični potek bolezni, starost ob postavitvi diagnoze, družinska anamneza, histopatološka slika SRNS in etična pripadnost bolnika. Skoraj vsi otroci s KNS imajo neko genetsko motnjo. Določene genetske motnje se pojavijo šele v odraslosti (npr. *ACTN4*, *TRPC6* in *INF2*). Na Finskem je več kot 95 % genetskih motenj povezanih z *NPHS1*. Do danes poznamo že vsaj 200 različnih mutacij za *NPHS1* (78). Pozitivno družinsko anamnezo ugotavljamo pri avtosomno dominantnem dedovanju. Pri avtosomno recesivnem dedovanju najdemo bolnike le v eni generaciji. Prvi pojav bolezni je večinoma sprva videti kot sporadična mutacija. Različna penetranca lahko ovira prepoznavo dednega vzorca, tako pri avtosomno dominantnem dedovanju kot pri avtosomno recesivnem dedovanju. Mitohondrijske mutacije (mtDNK) se dedujejo le po materini strani.

Zavedati se moramo, da so lahko prisotne tudi kombinirane (angl. *compound*) heterozigotne mutacije na različnih genih. Tak primer obstaja pri genetskih motnjah *NPHS2*. Mutacije v *NPHS2* so najpogostejše genetske oblike avtosomno recesivnega dednega SRNS v otroštvu in privedejo do KLO prej kot v 10 letih (79). Poznamo vsaj 60 patogenih mutacij za *NPHS2* (za Zahodno Evropo je značilna R138Q). Pri bolniku lahko odkrijemo polimorfizem neke patogene mutacije in R229Q. Zaenkrat ni dokazov, da bi bila različica R229Q sama patogena. Kombinirana heterozigotna mutacija se lahko izrazi s FSGS. Pri takšnih bolnikih se nefrotski sindrom pojavi kasneje kot pri bolnikih, ki nosijo dve recesivni patogeni mutaciji (pogosto šele v odraslosti) (80).

## GLOMERULNA MORFOLOGIJA PRI PODCITOPATIJAH

Moteno delovanje podocitov je lahko posledica intrinzičnih dejavnikov (prirojene, tj. dedne oblike podocitopatij) ali zunanjih dejavnikov (pridobljene, tj. sekundarne oblike podocitopatij). Doslej odkrite genetske mutacije in posledični fenotip smo že opisali. Motnje v obdobju glomerulogeneze se histopatološko izrazijo z DMS (38), zato ne preseneča, da najdemo DMS pogosteje pri mutacijah tistih genov, katerih mutacije se klinično izrazijo že v zgodnjem otroštvu, še posebej v prvem letu življenja (npr. *WT1*, *PLCE1*, *LAMB2* in *NPHS1*). Pri bolnikih s pojavom proteinurije med 7. in 25. letom starosti najdemo najpogosteje FSGS (>90 %) (34).

Med zunanje dejavnike uvrščamo okužbe, zdravila, citokine, mehanske sile, ishemijo, nekatere bolezni in permeabilnostni dejavnik (suPAR (81)) (Tabela 3). Podocitopatije, ki jih povzročijo zunanji dejavniki (pridobljene, sekundarne (reaktivne)) se histopatološko kažejo z NMS, FSGS in KG (82). Razumljivo je, da DMS praktično ne zasledimo.

Čeprav ima vsaka glomerulna bolezen specifične etiopatogenetske mehanizme, ki privedejo do okvare, lahko ugotovimo nekaj skupnih odzivov na spremenjeno delovanje podocitov: strukturne spremembe beljakovin SD, zlitje nožic podocitov zaradi sprememb v aktinskem citoskeletu, izgubo negativnega naboja membrane podocitov, zmanjšanje števila podocitov, spremembe GBM in okvaro glomerulnih endotelnih celic zaradi pomanjkanja rastnih dejavnikov (26).

Glavna laboratorijska značilnost okvare podocitov je proteinurija, predvsem albuminurija. Najpogostejše se bolezen klinično kaže kot nefrotski sindrom. V bioptičnem vzorcu lahko najdemo tri oblike tkivnega odziva na spremembe v delovanju podocitov (82):

1. nespremenjeno število podocitov z zlitjem nožič podocitov,
2. zmanjšanje števila podocitov,
3. proliferacijo podocitov.

Navedene oblike celičnega odziva privedejo do štirih različnih histopatoloških prezentacij podocitopatij (82):

1. nefropatija z minimalnimi spremembami (NMS),
2. fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS),
3. difuzna mezangijska skleroza (DMS),
4. kolapsna glomerulopatija (KG).

**Okvara podocitov brez spremembe njihovega števila.** Histopatološko ugotovimo nefropatijo z minimalnimi spremembami (NMS). V ospredju je zlitje nožič podocitov z minimalnimi spremembami, vidnih s svetlobno mikroskopijo. Zlitje nožič podocitov je posledica zgotovitve aktinskega citoskeleta. Na podocitih se pogosto pojavijo izrastki (mikrovili). Idiopatska oblika NMS se pri otrocih navadno odziva na zdravljenje s steroidi, kar pa ne velja za dedne (genetske) oblike NMS. Pri dednih oblikah najpogosteje odkrijemo mutacijo v genu *NPHS2*, ki kodira podocin in se deduje avtosomno recesivno.

Sekundarne (reaktivne) oblike NMS so lahko posledica maligne bolezni (npr. Hodgkinove bolezni), imunogenih dražljajev ali zdravil (npr. NSAID, bisfosfonatov, zlata, penicilamina, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) (Tabela 3).

**Okvara podocitov z zmanjšanjem njihovega števila.** Za FSGS je značilna segmentna zgotovitev glomerulnega kapilarnega pleteža s pomnožitvijo zunajceličnega matriksa. Pogosto najdemo tudi sinehije med kapilarnim pletežem in Bowmanovo kapsulo. Osnovno patološko dogajanje je zmanjšanje števila podocitov, ki se odluščijo od podlage (GBM) ali so podvrženi apoptozi, nekrozi ali avtofagiji (26). Odluščene podocite lahko najdemo v urinu (podociturija). Imunohistološko lahko odkrijemo IgM ali C3, kar je posledica ujetja omenjenih

makromolekul v glomerulnih strukturah in ne specifičnega imunskega kopičenja.

Tako pri prirojenih (dednih) kot pri pridobljenih oblikah FSGS se srečamo z različnimi podvrstami FSGS, ki imajo različne prognostične in terapevtske implikacije. Po kolumbijski klasifikaciji razlikujemo pet podvrst FSGS, ki so: kolapsna oblika, oblika »tip«, perihilarna oblika, celularna oblika in neopredeljena oblika (83). Najpogostejša je idiopatska FSGS, vendar se pogostost s prepoznavanjem genetskih vzrokov zmanjšuje. Pri dednih oblikah je FSGS lahko del sindromskega fenotipa ali izoliran znak okvare ledvic (t. i. nesindromska).

Vse mutacije, ki privedejo do FSGS, vključujejo gene, povezane s podociti. Najpogostejše so mutacije v genu *NPHS2*, ki kodira podocin (41, 84). Poznamo več kot 60 različnih mutacij gena *NPHS2* (78). Dedujejo se avtosomno recesivno. Mutacije v genu za *ACTN4* in za *TRCP6* povzročijo avtosomno dominantno dedno obliko FSGS, ki se večinoma razvije v odrasli dobi (54, 68). Dedne oblike FSGS so načeloma odporne na zdravljenje s steroidi (85). Izjema naj bi bila na steroide odzivna FSGS, ki je posledica mutacije v genu *PLCE1* (5, 82).

Sekundarne (reaktivne) oblike FSGS so posledica prilagoditvenih mehanizmov ali posledica nekaterih zdravil. Povečana perfuzija in povečana glomerulna filtracija privedeta do glomerulomegalije. Podociti so izpostavljeni večjim mehanskim silam, kar privede do fenotipskih sprememb podocitov, sprva predvsem v obliki zgotovitve aktinskega citoskeleta, s čimer se zagotovi strukturna integriteta, vendar na račun zmanjšanja konduktivne lastnosti filtracijske pregrade zaradi zlitja nožič podocitov. S stopnjevanjem okvare podocitov se odluščijo od podlage ali zapadejo apoptozi ali nekrozi. Zmanjšanje števila podocitov sproži proces sklerozacije glomerula (86, 87). Takšne posledice prilagoditvenih mehanizmov lahko ugotavljamo pri zmanjšani ledvični masi (npr. displazija, refluksna nefropatija, kronični intersticijski nefritis) ali pri nespremenjeni ledvični masi

Tabela 3. Zunanji dejavniki, povezani z podocitopatijami (36, 77).

Table 3. Extrinsic factors associated with podocytopathies.

| Skupina dejavnikov | Dejavniki                                                                                                                                                                                               | Histopatologija |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| okužbe             | cirkulirajoči virusni protein, lipopolisaharidi: HIV-1, parvovirus B19, CMV, Campylobacter enteritis, Mycobacterium tuberculosis                                                                        | KG              |
| toksini (zdravila) | kalcinevrinski inhibitorji, NSAID, bisfosfonati, aminoglikozidi, valprojska kislina, adriamicin, puromicin, litij, zlato, penicilamin                                                                   | NMS, FSGS, KG   |
| citokini           | IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$                                                                                                                                             | NMS, FSGS, KG   |
| mehanski           | zmanjšano število nefronov: displazija, delna nefrektomija, refluksna nefropatija, kronični intersticijski nefritis<br>nespremenjeno število nefronov: debelost, cianotična srčna bolezen, hipertenzija | FSGS            |
| bolezni            | SLE, IgA-nefropatija, membranska nefropatija, Guillain-Barréjev sindrom, trombotična mikroangiopatija, Hodgkinov limfom, sladkorna bolezen                                                              | NMS, FSGS, KG   |
| drugo              | permeabilnostni faktor (suPAR), arterijska hialinoza, indukcija CD80 (B7.1) ob stresu, ishemija                                                                                                         | FSGS, KG        |

Legenda: KG – kolapsna glomerulopatija (angl. collapsing glomerulopathy); CMV – citomegalovirus; FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza; HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti; IFN – interferon; NMS – nefropatija z minimalnimi spremembami; NSAID – nesteroidno protivnetno zdravilo, TGF – tumorski rastni dejavnik (angl. tumor growth factor); SLE – sistemski eritematozni lupus; suPAR – serumski topni urokinazni receptor (angl. soluble urokinase-type plasminogen activator receptor).

KG: collapsing glomerulopathy; CMV: citomegalovirus; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; HIV: human immunodeficiency virus; IFN: interferon; NMS: minimal change nephropathy; NSAR: nonsteroidal anti-inflammatory drug; TGF: tumor growth factor; SLE: systemic lupus erythematosus; suPAR: soluble urokinase-type plasminogen activator receptor.

(npr. debelost, cianotične srčne napake, hipertenzija). Zdravila, ki lahko povzročijo FSGS, so ciklosporin, takrolimus, interferon- $\gamma$ , litij in bisfosfonati (Tabela 3).

**Okvara podocitov s proliferacijo celic v glomerulu.** V strokovnih krogih za zdaj ni soglasja glede izvora celic, ki proliferirajo. Vemo, da so podociti terminalno diferencirane celice (podobno kot živčne celice in celice srčne mišice), ki v diferencirani obliki ne vstopajo v delitveni cikel (26). Nekateri menijo, da okvara podocitov lahko privede do izgu-

be diferenciacije in do ponovne pridobitve sposobnosti delitve s posledično proliferacijo podocitov (18). Dediferencirani podociti izgubijo fenotipske lastnosti zrelih podocitov. Po obliki so bolj kuboidni. Nekatere novejšje raziskave kažejo, da je povečanje števila celic v Bowmanovem prostoru v določenih bolezenskih stanjih bolj verjetno posledica proliferacije parietalnih epitelnih celic (PEC) (88).

Glede na izrazitost proliferacije razlikujemo dve morfološki obliki glomerulne prizadetosti:

1. **DMS** ugotavljamo pri neizraziti proliferaciji

celic. Hipertrofijo in blago hiperplazijo podocitov spremlja kopičenje beljakovin zunajceličnega matriksa v mezangiju (82). Vzrok je pogosto prirojen. Tako sindromske kot izolirane oblike DMS se ne odzivajo na zdravljenje s steroidi. Pogosti so prirojeni (dedni) vzroki. Prirojeno DMS najdemo pri mutacijah gena *WT-1* (npr. Denys-Drashev sindrom) ali pri mutacijah v genu *LAMB2* (npr. Piersonov sindrom). Histopatološke spremembe v smislu DMS najdemo tudi pri mutacijah gena *PLCE1* in redko pri mutacijah gena *NPHS2*. Z DMS se (vsaj v začetni fazi) kaže tudi KNS finskega tipa. V tem primeru najdemo homozigotne ali sestavljene heterozigotne mutacije (*angl.* compound mutations) v genu *NPHS1*. Za razliko od drugih različic DMS pri tej obliki ne najdemo le pomnožitve mezangijskega matriksa, temveč tudi proliferacijo mezangijskih celic. V kasnejšem poteku bolezni pride lahko do odlusčenja podocitov s posledično glomerulosklerozo (FSGS).

2. **KG** najdemo pri izrazitejši proliferaciji celic. Proliferacijo celic (dediferencirani podociti?, PEC?) spremljata pojav psevdopolmesecev in kolaps glomerulnih kapilar. Kopičenja beljakovin zunajceličnega matriksa ni, prav tako ne najdemo znakov zgostitve aktinskega citoskeleta. Glomerulna skleroza se pojavi relativno pozno. Zadnje navedbe razlikujejo KG od kolapsne oblike FSGS (po kolumbijski klasifikaciji (83)). Poleg idiopatske oblike KG poznamo tudi nekatere prirojene (dedne) oblike, ki večinoma vključujejo prizadetost drugih organskih sistemov (sindromske): mutacija v genu *SCARB2/Limp2* (71) in mutacije v genu *COQ2* (61). Zadnja se lahko kaže tudi kot FSGS.

Sekundarno (reaktivno) obliko KG so najprej opisana pri okužbi z virusom HIV. Drugi zunanji dejavniki so okužbe (npr. HIV, CMV,

parvovirus B19, *Campylobacter*, *Mycobacterium tuberculosis*), zdravila (npr. bisfosfonati, valprojska kislina, kalcinevrinski inhibitorji, IFN- $\gamma$ ), bolezni (npr. trombotična mikroangiopatija, nekatere avtoimunske bolezni, hematološke maligne bolezni) in permeabilnostni faktor (89) (Tabela 3).

**Nerazvrščene histopatološke slike.** Opisane so tri oblike morfoloških sprememb glomerula, ki jih ne moremo razvrstiti po zgoraj navedenih merilih.

1. Morfološke spremembe na mestu prehoda Bowmanovega prostora v proksimalni tubul (*angl.* **glomerular tip lesion**). Morfološke spremembe sestavljajo skupki znotrajžilnih penastih celic (*angl.* *foam cells*) s kopičenjem beljakovin zunajceličnega matriksa, prekriti s hipertrofičnimi podociti. Histopatološke spremembe so lahko prisotne ob sicer normalnem svetlobnomikroskopskem izvidu bioptičnega vzorca (NMS?) ali pa jih spremlja histopatološka slika FSGS. V drugem primeru naj bi šlo po kolumbijski klasifikaciji za različico FSGS (različica »tip«), ki ima ugodnejši potek (90).
2. **Difuzna mezangijska hipercelularnost** (ali difuzna proliferacija mezangijskih celic) je redek vzrok SRNS. Glomerulna morfologija je podobna NMS ali FSGS. Opisana je bila pri mutacijah gena *NPHS2*. Idiopatska oblika se lahko ponovi v presadku (91).
3. **C1q-nefropatija** je opredeljena z imunohistološkim dokazom C1q v mezangiju, kar je lahko prevladujoč pojav, lahko pa poleg C1q najdemo še IgG, IgM in/ali C3. Ob tem manjkajo siceršnja laboratorijska in klinična merila sistemaškega eritematoznega lupusa (SLE). Zaenkrat ni soglasja o tem, ali naj C1q-nefropatijo uvrstimo med podocitopatije ali gre za obliko imunskokompleksnih glomerulopatij (82).

## GENETSKO TESTIRANJE

Čeprav je testiranje na prisotnost genetskih mutacij relativno enostavno, je postopek drag in dolgotrajen. Na izvide lahko čakamo več mesecev. Navadno začnemo z zdravljenjem že pred prejetjem izvida. Kljub temu je genetsko testiranje, če je indicirano, zelo pomembno z različnih vidikov.

Dokaz genetske mutacije pri bolniku s SRNS pomembno vpliva na zdravljenje. Genetske oblike SRNS se načeloma ne odzivajo na zdravljenje s steroidi (85), zato ga odsvetujemo. Izjema je morda mutacija na genu za *PLCE1*, saj so pri teh bolnikih zabeležili ugoden odziv (5). Kaže, da se genetske oblike SRNS tudi ne odzivajo na alkilirajoče dejavnike (30). Z dokazom mutacije tako preprečimo neutemeljeno dolgotrajno zdravljenje otrok s steroidi ali z alkilirajočimi zdravili (npr. s ciklofosfamidom), ki imajo škodljive neželene učinke. Najnovejše smernice KDIGO za zdravljenje SRNS (FSGS) priporočajo ciklosporin in odsvetujejo ciklofosfamid. Ciklosporin naj bi med drugim stabiliziral aktinski citoskelet podocitov (92).

Genetsko testiranje je pomembno tudi v taktik, ko odkrita mutacija narekuje skrbno spremljanje bolnika ali dodatno diagnosticiranje. Pri mutacijah gena za *WT1* moramo izključiti motnje v razvoju urogenitalnega ustroja (pseudohermafroditizem). Pri teh bolnikih se lahko razvije Wilmsov tumor ali gonadoblastom (npr. Denys-Drashev sindrom, Frasierjev sindrom, sindrom WAGR (Wilmsov tumor, aniridija, genitalne anomalije, mentalna retardacija)) (44, 93). Po drugi strani je lahko indikacija za genetsko testiranje izostanek pojava menstruacije v puberteti pri fenotipskih deklicah s FSGS. Če odkrijemo mutacijo v genu za *WT1*, za izključitev genotipa XY s pseudohermafroditizmom določimo še kariotip. Razumljivo je, da pri sindromskih oblikah SRNS dodatno diagnosticiranje usmerja osnovna bolezen.

Genetsko testiranje je pomembno tudi z vidika genetskega svetovanja družini. Pri otroku, ki ima so-

rojenca z dokazano genetsko obliko SRNS, je zdravljenje s kortikosteroidi vprašljivo. Pri mutacijah *WT1* ni pomembno le to, da se dedujejo avtosomno dominantno, ampak je lahko bolezen bolj izražena pri potomcih. Ženski z izolirano obliko FSGS zaradi mutacije v *WT1* se lahko rodi otrok z Denys-Drashevim ali Frasierjevim sindromom (30). Na genetsko testiranje moramo pomisliti tudi pri bolnikih, pri katerih se je bolezen pojavila v odraslosti in si želijo ustvariti družino. Pri avtosomno dominantno dednih oblikah SRNS je verjetnost prenosa bolezni na potomce velika. Težje se odločimo pri sporadičnem pojavu SRNS v odraslosti, za katerega ne vemo prepričljivo, ali gre dejansko za sporadičen pojav ali za prvo odkrito avtosomno recesivno dedno mutacijo v družini. Pri tem velja izpostaviti dejstvo, da je v zahodni Evropi 10 % odraslih bolnikov sestavljenih heterozigotov za eno patogeno mutacijo *NPHS2* in različico R229Q (80). Pri njihovih potomcih je verjetnost pojava SNRS v odraslosti relativno velika.

Sprva je veljalo, da se genetske oblike FSGS v presajeni ledvici ne ponovijo, kar ne drži v vseh primerih. Čeprav redkeje kot pri idiopatski obliki FSGS, pa se bolezen v presadku lahko ponovi, vendar predvsem pri homozigotnih mutacijah v genu za *NPHS1* (še posebej homozigotna različica Fin-major/Fin-major (78)), redkeje pa pri homozigotnih ali kombiniranih heterozigotnih mutacijah v genu za *NPHS2* (85). Ostale mutacije za zdaj niso bile povezane s ponovitvijo bolezni v presadku. Mehanizmi še niso povsem pojasnjeni (94). Dokazana genska mutacija vpliva na izvedbo presaditve ledvice in na njeno uspešnost.

Vsekakor ni potrebno, da testiramo vse otroke na vse poznane mutacije. Pri izbiri genetskih testov nas usmerjajo starost ob pojavu bolezni (npr. KNS, SRNS v otroštvu, SRNS v odrasli dobi), prisotnost zunajledvičnih bolezenskih znamenj (testiranje na specifični sindrom), način dedovanja (npr. sporadično (?), avtosomno dominantno, avtosomno recesivno) in histopatološka slika. Pri nefrotskem sindromu v zgodnjem otroštvu s histopatološko sliko

NMS ali FSGS je najpogosteje prisotna mutacija v genu za *NPHS2*, sledijo mutacije v genu za *NPHS1*. Če z ledvično biopsijo ugotovimo DMS, moramo najprej iskati mutacije v genih za *WT1* in *PLCE1* (36).

Genetsko testiranje svetujemo pri vseh otrocih s KNS, pri otrocih z dedno ali sporadično obliko SRNS in pri odraslih bolnikih z obremenilno družinsko anamnezo glede FSGS. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani (tudi v sodelovanju s tujimi centri) trenutno izvajamo testiranje na *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4*, *APOL1*, *CD2AP*, *INF2*, *LCAT*, *MYH9*, *MYO1E*, *PLCE1*, *PTPRO*, *TRPC6* in *WT1*. Ob pridruženih zunajledvičnih simptomih opravimo dodatno usmerjeno genetsko testiranje na sindromske oblike SRNS.

## ZAKLJUČEK

Odkritje genov, povezanih s pojavom nefrotskega sindroma, je pomembno vplivalo na razumevanje celične biologije podocitov in patogenezo podocitopatij. To videnje ima velik terapevtski in prognostični pomen pri zdravljenju otrok s SRNS, ki je pomemben vzrok končne ledvične odpovedi pri otrocih. SRNS je klinična diagnoza, ki se histopatološko najpogosteje kaže s FSGS, do nje pa lahko privedejo različne bolezni z različnimi mehanizmi okvare podocitov. Pri otrocih so pomemben vzrok SRNS s FSGS genetske motnje. Pri večini genetskih motenj poznamo številne mutacije istega gena, ki se klinično lahko različno izražajo in se kažejo z različnimi fenotipi, zato ne preseneča, da zdravljenja, ki bi bilo enako uspešno pri vseh otrocih s SRNS, ni. Število prepoznanih genskih mutacij se stalno povečuje, predvsem na račun idiopatske oblike FSGS. Dejstvo, da ne moremo vseh otrok s SRNS obravnavati enovito in da podobno še ne pomeni enako, podpira tudi naslednji podatek: »Več kot dve tretjini genov človeškega genoma najdemo tudi v genomu vinske mušice«.

## LITERATURA

1. Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome in childhood: Classification and clinicopathologic study of 406 cases. In: Somers S, editor. Pathology Annual. New York: Appleton-Century Crafts; 1971. p. 417-74.
2. Pollak MR. Inherited podocytopathies: FSGS and nephrotic syndrome from a genetic viewpoint. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 3016-23.
3. Schnaper HW, Robson AM, Kopp JB. Nephrotic syndrome: Minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, and collapsing glomerulopathy. In: Schrier R, editor. Diseases of the Kidney and Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p. 1585-672.
4. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. Am J Kidney Dis 2004; 44: 815-25.
5. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlanagos CN, Seelow D, Nurnberg G et al. Positional cloning uncovers mutations in *PLCE1* responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. Nat Gen 2006; 38: 1397-405.
6. Novljan G, Battelino N. Proteinurija-nastanek, diagnosticiranje in tolmačenje izvidov. V: Battelino T, Novljan G, Paro-Panjan D, ur. Izbrana poglavja iz pediatrije. 27. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2015. p. 9-27.
7. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Eng J Med 2006; 354(13): 1387-401.
8. Benzing T. Signaling at the slit diaphragm. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1382-91.
9. Tryggvason K, Wartiovaara J. Molecular basis of glomerular permselectivity. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10: 543-9.
10. Russo LM, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin: a critical review of basic

- concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 899-919.
11. Latta H. An approach to the structure and function of the glomerular mesangium. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2(10 Suppl): S65-73.
  12. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003; 348: 2543-56.
  13. Daniels BS, Deen WM, Mayer G, Meyer T, Hostetter TH. Glomerular permeability barrier in the rat. Functional assessment by in vitro methods. *J Clin Invest* 1993; 92: 929-36.
  14. Blantz RC, Gabbai FB, Peterson O, Wilson CB, Kihara I, Kawachi H et al. Water and protein permeability is regulated by the glomerular epithelial slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1957-64.
  15. Rose BD. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, Inc. 2001.
  16. Gu L, Dai Y, Xu J, Mallipattu S, Kaufman L, Klotman PE et al. Deletion of podocyte STAT3 mitigates the entire spectrum of HIV-1-associated nephropathy. *AIDS* 2013; 27: 1091-8.
  17. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2941-52.
  18. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 51-61.
  19. Moeller MJ, Smeets B. Novel target in the treatment of RPGN: the activated parietal cell. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 48992.
  20. Lasagni L, Romagnani P. Glomerular epithelial stem cells: the good, the bad, and the ugly. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1612-9.
  21. Kriz W, Hackenthal E, Nobiling R, Sakai T, Elger M, Hahnel B. A role for podocytes to counteract capillary wall distension. *Kidney Int* 1994; 45: 369-76.
  22. Welsh GI, Saleem MA. The podocyte cytoskeleton - key to a functioning glomerulus in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 14-21.
  23. Akilesh S, Huber TB, Wu H, Wang G, Harleiben B, Kopp JB et al. Podocytes use FcRn to clear IgG from the glomerular basement membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 967-72.
  24. Ina K, Kitamura H, Tatsukawa S, Takayama T, Fujikura Y. Glomerular podocyte endocytosis of the diabetic rat. *J Electron Microscop* 2002; 51: 275-9.
  25. St John PL, Abrahamson DR. Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains. *Kidney Int* 2001; 60: 1037-46.
  26. Jefferson JA, Shankland SJ. *Cell Biology of the Podocyte*. V: Liu ZH, JC, ur. *Potocytopathy Contrib Nephrol*. 183. Basel: Karger; 2014. p. 12-21.
  27. Sison K, Eremina V, Baelde H, Min W, Hira-shima M, Fantus IG et al. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1691-701.
  28. van Roeyen CR, Eitner F, Boor P, Moeller MJ, Raffetseder U, Hanssen L et al. Induction of progressive glomerulonephritis by podocyte-specific overexpression of platelet-derived growth factor-D. *Kidney Int* 2011; 80: 1292-305.
  29. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2281-4.
  30. Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 882-90.
  31. Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, Kar-

- le SM, Zalewski I, Mucha B et al. Prevalence of WT1 mutations in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004; 66: 564-70.
32. Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 463-8.
  33. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-82.
  34. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1279-89.
  35. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K 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* 2007; 119: e907-19.
  36. Singh L, Singh G, Dinda AK. Understanding podocytopathy and its relevance to clinical nephrology. *Indian J Nephrol* 2015; 25: 1
  37. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 592-600.
  38. Hildebrandt F, Heeringa SF. Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney Int* 2009; 75: 669-71.
  39. Stefanidis CJ, Querfeld U. The podocyte as a target: cyclosporin A in the management of the nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1377-83.
  40. Vodopiutz J, Seidl R, Prayer D, Khan MI, Mayr JA, Streubel B et al. WDR73 Mutations Cause Infantile Neurodegeneration and Variable Glomerular Kidney Disease. *Hum Mutat*. 2015 August 6. V tisku.
  41. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Gen* 2000; 24: 349-54.
  42. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(11): 2121-8.
  43. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 2000; 58: 972-80.
  44. Mrowka C, Schedl A. Wilms' tumor suppressor gene WT1: from structure to renal pathophysiologic features. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(Suppl 16): S106-15.
  45. Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1653-60.
  46. Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, Cabanis MO, Luce S, Cecille A et al. Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 824-33.
  47. Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Muntefering H, Fenski R et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2625-32.
  48. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SF, Liu J et al. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1291-7.
  49. Choi HJ, Lee BH, Kang JH, Jeong HJ, Moon KC, Ha IS et al. Variable phenotype of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 995-1000.
  50. Sarin S, Javidan A, Boivin F, Alexopoulou I, Lukic D, Svajger B et al. Insights into the renal pathogenesis in Schimke immuno-osseous

- dysplasia: A renal histological characterization and expression analysis. *J Histochem Cytochem* 2015; 63: 32-44.
51. Santangelo L, Gigante M, Netti GS, Diella S, Puteo F, Carbone V et al. A novel SMARCAL1 mutation associated with a mild phenotype of Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD). *BMC Nephrol* 2014; 15: 41-6.
  52. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ, Tsukaguchi H, Tonna SJ, Uscinski AL et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Gen* 2010; 42: 72-6.
  53. Boyer O, Nevo F, Plaisier E, Funalot B, Gri-bouval O, Benoit G et al. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2377-88.
  54. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308: 1801-4.
  55. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z et al. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest* 2011; 121: 2013-24.
  56. Has C, Sparta G, Kiritsi D, Weibel L, Moeller A, Vega-Warner V et al. Integrin alpha3 mutations with kidney, lung, and skin disease. *N Engl J Med* 2012 ;366: 1508-14.
  57. Shukrun R, Vivante A, Pleniceanu O, Vax E, Anikster Y, Dekel B et al. A human integrin-alpha3 mutation confers major renal developmental defects. *PLoS One* 2014; 9: e90879.
  58. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, Calabria A, Maranta R, Cassis P et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 295-306.
  59. Krendel M, Kim SV, Willinger T, Wang T, Kashgarian M, Flavell RA et al. Disruption of Myosin 1e promotes podocyte injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 86-94.
  60. Barisoni L, Diomedi-Camassei F, Santorelli FM, Caridi G, Thomas DB, Emma F et al. Collapsing glomerulopathy associated with inherited mitochondrial injury. *Kidney Int* 2008; 74: 237-43.
  61. Quinzii C, Naini A, Salviati L, Trevisson E, Navas P, Dimauro S et al. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 345-9.
  62. Rohr C, Prestel J, Heidet L, Hosser H, Kriz W, Johnson RL et al. The LIM-homeodomain transcription factor Lmx1b plays a crucial role in podocytes. *J Clin Invest* 2002; 109: 1073-82.
  63. Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, Winterpacht A, Zabel B, Cole W et al. Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. *Nat Gen* 1998; 19: 47-50.
  64. Ashraf S, Gee HY, Woerner S, Xie LX, Vega-Warner V, Lovric S et al. ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest* 2013; 123: 5179-89.
  65. Lopez LC, Schuelke M, Quinzii CM, Kanki T, Rodenburg RJ, Naini A et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 112-9.
  66. Kambham N, Tanji N, Seigle RL, Markowitz GS, Pulkkinen L, Uitto J et al. Congenital focal segmental glomerulosclerosis associated with beta4 integrin mutation and epidermolysis bullosa. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 190-6.
  67. Gupta IR, Baldwin C, Auguste D, Ha KC, El Andalousi J, Fahiminiya S et al. ARHGDI1: a novel gene implicated in nephrotic syndrome. *J Med Genet* 2013; 50: 330-8.
  68. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat*

- Gen 2000; 24: 251-6.
69. Kim JM, Wu H, Green G, Winkler CA, Kopp JB, Miner JH et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003; 300: 1298-300.
  70. Lowik MM, Groenen PJ, Pronk I, Lilien MR, Goldschmeding R, Dijkman HB et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int* 2007; 72: 1198-203.
  71. Berkovic SF, Dibbens LM, Oshlack A, Silver JD, Katerelos M, Vears DF et al. Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 673-84.
  72. Lowik MM, Hol FA, Steenbergen EJ, Wetzels JF, van den Heuvel LP. Mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) mutation in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 336-41.
  73. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Gen* 2008; 40: 1175-84.
  74. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010; 329: 841-5.
  75. Ozaltin F, Ibsirlioglu T, Taskiran EZ, Baydar DE, Kaymaz F, Buyukcelik M et al. Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 139-47.
  76. Rajpal JS, Mapel-Lentz J, Mancera AD, Reed RC, Kim Y, Chavers BM. Familial LCAT deficiency in a child with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2014; 82: 211-4.
  77. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 201-16.
  78. Holmberg C, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(12): 2309-17.
  79. Hinkes B, Vlangos C, Heeringa S, Mucha B, Gbadegesin R, Liu J et al. Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 365-71.
  80. Machuca E, Hummel A, Nevo F, Dantal J, Martinez F, Al-Sabban E et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. *Kidney Int* 2009; 75: 727-35.
  81. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952-60.
  82. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a re-assessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 529-42.
  83. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-82.
  84. Machuca E, Benoit G, Nevo F, Tete MJ, Griboval O, Pawtowski A et al. Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(7): 1209-17.
  85. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(3): 722-32.
  86. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67: 404-19.
  87. Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK, Wharram BL, Shedden KA, Misek DE et al. Podocyte

- hypertrophy, "adaptation," and "decompensation" associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2953-66.
88. Smeets B, Uhlig S, Fuss A, Mooren F, Wetzels JF, Floege J et al. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2604-15.
89. Albaum M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2854-63.
90. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-6.
91. Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): vi68-74.
92. Gbadegesin R, Lavin P, Foreman J, Winn M. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(7): 1001-15.
93. Schumacher V, Scharer K, Wuhl E, Altrogge H, Bonzel KE, Guschmann M et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 1594-600.
94. Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1314-21.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Asist. dr. Gregor Novljan, dr. med.  
Klinični oddelek za nefrologijo  
Pediatrična klinika Ljubljana  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 522 38 42  
Fax: +386 1 522 96 20  
E-pošta: gregor.novljan@mf.uni-lj.si

**Prispelo/Received: 4. 10. 2015****Sprejeto/Accepted: 14. 10. 2015**