

مقایسه‌ی موتاسیون در ژن‌های NPFS2 و WT1 در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک در دو گروه حساس و مقاوم به درمان

دکتر آلاله قیصری^۱، مونا ضیائی^۲، دکتر علی‌رضا مریخی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سندروم نفروتیک یک بیماری شایع کلیه است که با پروتئین‌اوری شدید، هیپوآلبومینمی و ادم تظاهر می‌یابد. عواملی مانند نمای پاتولوژی، ژنتیک و یا تابلوی بالینی می‌تواند در چگونگی پاسخ به درمان این بیماران کمک‌کننده باشد. بروز جهش‌های ژنتیکی در اقوام و نژادها و مکان‌های جغرافیایی مختلف متفاوت است. جهش‌های شناخته‌شده در WT1 و NPFS2 به اثبات رسیده است که می‌توانند در چگونگی پاسخ به درمان دخیل باشند. در این مطالعه موتاسیون ژن‌های NPFS2 و WT1 را در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک بررسی گردید.

روش‌ها: در این مطالعه ۴۹ کودک مبتلا به سندروم نفروتیک در ۲ گروه حساس به درمان (۱۴ نفر) و مقاوم به درمان (۳۵ نفر) تقسیم شدند و با روش PCR (Polymerase chain reaction) و Direct sequencing بررسی موتاسیون در ژن‌های WT2 و NPFS2 انجام شد و از نظر کیلینیکی و پاتولوژی نیز بررسی شدند.

یافته‌ها: بین کراتینین اولیه، وجود فشار خون در ابتدای تشخیص و مقاومت به درمان ارتباط معنی‌داری وجود داشت. بین نمای پاتولوژی FSGS (Focal segmental glomerulosclerosis)، فیروز، گلمرولار اسکلروز و مقاومت به استروئید نیز رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت (در هر سه مورد $P < 0.001$). در بررسی ژنتیک ۲۹ مورد کودک با سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک، دو مورد جهش ژنتیک در ژن WT1 و ۵ جهش ژنتیک در ژن NPFS2 یافت شد. تمامی موارد موتاسیون در گروه مقاوم به درمان بودند (به ترتیب ۹ درصد و ۲۲/۷ درصد).

نتیجه‌گیری: این مطالعه لزوم بررسی ژنتیک (WT1، NPFS2) و پاتولوژیک را در کودکان ایرانی مبتلا به سندرم نفروتیک نشان داد.

واژگان کلیدی: سندرم نفروتیک، موتاسیون ژن‌های NPFS2 و WT1، کودکان

ارجاع: قیصری آلاله، ضیائی مونا، مریخی علی‌رضا. **مقایسه‌ی موتاسیون در ژن‌های NPFS2 و WT1 در کودکان مبتلا به سندرم**

نفروتیک در دو گروه حساس و مقاوم به درمان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۳۳۹): ۸۰۷-۸۰۰.

مقدمه

از ۳/۵ گرم در دسی‌لیتر می‌باشد، هیپرکلسترولمی، هماچوری میکروسکوپی، فشار خون بالا و ادم تعریف می‌شود. بروز سالیانه‌ی سندروم نفروتیک در بیشتر

سندروم نفروتیک یک بیماری شایع کلیه است که با تظاهرات پروتئین‌اوری شدید معادل ۳/۵ گرم در دسی‌لیتر یا بیشتر، هیپوآلبومینمی که آلبین سرم کمتر

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: monaziae@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: مونا ضیائی

می‌باشد (۵).

در یک مطالعه‌ی جامع تمام ژن‌های شناخته‌شده‌ی مؤثر در ایجاد Focal segmental glomerulosclerosis و نحوه‌ی وراثت آن‌ها بررسی شد. طبق نتایج به دست‌آمده ژن‌های PLCE1، COQ2، ITGB4 و NPHS2 با وراثت اتوزومال مغلوب، ژن‌های TRPC6، ACTN4، LMXB1 و WT1 با وراثت اتوزومال غالب و ژن tRNA leu از طریق سندروم میتوکندریایی انتقال می‌یابد (۶). از سوی دیگر جهش‌های شناخته‌شده در ژن‌های WT1 و NPHS2 به اثبات رسیده است که برخی از آن‌ها در چگونگی پاسخ به درمان در سندروم نفروتیک دخیل می‌باشند (۷-۱۰).

بروز سندروم نفروتیک با توجه به سن، نژاد و مکان جغرافیایی متفاوت است که می‌تواند مطرح‌کننده‌ی اختلاف ژنتیکی و تأثیر آن در بروز و پاسخ به درمان بیماران مبتلا به سندروم نفروتیک در میان اقوام مختلف باشد (۱۱).

با توجه به موارد گفته‌شده در مورد نقش پلی‌مرفیسم ژنتیک بر سیر بیماری، نحوه‌ی پاسخ به درمان، مقاومت دارویی، عود بیماری و همچنین تفاوت‌های ژنتیکی قومی برای اولین بار در ایران تصمیم به بررسی پلی‌مرفیسم ژنتیک این بیماران گرفتیم. همچنین با توجه به اهمیت پیش‌بینی پاسخ به درمان علاوه بر بررسی بیماران (۴۹ بیمار مبتلا به سندروم نفروتیک) از نظر جهش‌های ژنتیک در ژن‌های WT1 و NPHS2، بررسی گسترده‌تر بیماران از نظر علائم بالینی، نمای پاتولوژی و نحوه‌ی پاسخ به درمان سرکوب‌کننده‌ی ایمنی انجام شد.

کشورهای غربی در حدود ۲ تا ۷ مورد جدید در هر ۱۰۰/۰۰۰ کودک است و شیوع آن ۱۶ مورد در هر ۱۰۰/۰۰۰ کودک گزارش شده است (۳-۱).

اولین خط درمانی در سندروم نفروتیک گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند. با توجه به مطالعات انجام‌شده در حدود ۸۰ درصد از کودکان مبتلا به سندروم نفروتیک ایدیوپاتیک، به درمان کورتیکواستروئیدی به خوبی پاسخ می‌دهند. از این بین ۶۰ درصد از بیماران دچار عودهای مکرر یا وابستگی به استروئید برای باقی ماندن در خاموشی علائم بیماری می‌شوند (۳-۴).

علت اصلی چگونگی پاسخ به درمان در این بیماران به طور دقیق روشن نشده است ولی عواملی مانند نمای پاتولوژی، ژنتیک و یا تابلوی اولیه‌ی بروز بیماری می‌تواند در پیش‌بینی پاسخ به درمان و تصمیم‌گیری در مورد رژیم‌های درمانی نقشی تعیین‌کننده‌ای داشته باشد.

سندروم نفروتیک اولیه و ایدیوپاتیک قسمت اعظم موارد سندروم نفروتیک را در کودکان تشکیل می‌دهد. اگر چه علل عفونی، بیماری‌های سیستمیک و دیگر بیماری‌های گلوبرولی نیز می‌توانند به طور ثانویه منجر به سندروم نفروتیک شوند ولی این بیماری‌ها در کودکان درصد ناچیزی را شامل می‌شوند. فاکتورهای ژنتیکی در اکثر بیماران مبتلا به سندروم نفروتیک که در ۳ سال اول زندگی تشخیص داده می‌شوند (Congenital nephritic syndrome)، نقش مهمی دارند. بررسی‌های زیادی در مورد گروه سنی ۱۲-۳ ماه انجام نشده است ولی منابعی وجود دارد که ادعا می‌کند علت ۴۰ درصد از موارد ابتلا به سندروم نفروتیک در این سن نیز عوامل ژنتیکی

روش‌ها

چهل و نه کودک ایرانی مبتلا به سندروم نفروتیک مراجعه‌کننده به بیمارستان الزهرا (س) اصفهان در سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۰ تحت بررسی قرار گرفتند. بیماران با تشخیص سندروم نفروتیک ایدیوپاتیک و پروتئینوری مساوی یا بیشتر از ۲ گرم بر متر مربع در روز یا ۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع در روز، ادم، هیپوآلبومینمی و هیپرکلسترولمی و سرولوژی طبیعی (Anti HCV، Arti Hcv، ANA، ANCA، DNA، Antids) وارد مطالعه شدند. قبل از شروع مطالعه، هدف از انجام مطالعه برای والدین کودکان توضیح داده شد و از آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد. افراد مورد مطالعه با توجه به پاسخ به درمان استروئیدی (قطع پروتئین‌اوری در عرض ۸ هفته از شروع درمان کورتیکواستروئیدی) به دو گروه حساس به استروئید یا Steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) شامل ۱۴ کودک (۲۸/۵ درصد از کل کودکان مورد مطالعه) و مقاوم به استروئید (SRNS) یا Steroid-resistant nephrotic syndrome شامل ۳۵ کودک (۷۱/۴ درصد از کل کودکان مورد مطالعه) تقسیم شدند.

نمونه‌ی خون محیطی جهت تعیین BUN (Blood urea nitrogen)، Cr (Creatinine) و Alb (Albumin) سرم و نیز جهت بررسی ژنتیک اخذ شد. معاینات اولیه‌ی بیماران نیز انجام شد و داروهای مصرفی آن‌ها ثبت گردید. همچنین نتایج پاتولوژی بیماران از بایگانی بیمارستان الزهرا (س) اخذ شد. ۲ سی‌سی از خون محیطی گرفته‌شده جهت استخراج به آزمایشگاه ژنتیک دانشکده‌ی پزشکی

اصفهان فرستاده شد و استخراج DNA با روش Salting out انجام شد و هر کدام از ژن‌های مورد بررسی (WT1 و NPFS2) با تکنیک PCR (Polymerase chain reaction) تکثیر شدند. سپس توالی‌یابی این ژن‌ها با دستگاه Sequencer انجام شد و پس از آن جهش‌های ژنتیکی با استفاده از اطلاعات اینترنتی مشخص گردید.

یافته‌ها

از بین ۴۹ کودکی که با تشخیص سندروم نفروتیک در این مطالعه قرار گرفتند ۱۳ نفر (۲۶/۵ درصد) در گروه حساس به درمان استروئیدی SSNS و ۳۶ نفر (۷۳/۵ درصد) در گروه SRNS قرار گرفتند (از این میان ۳۶/۷ درصد در ابتدا به درمان استروئیدی حساس بودند و در طی درمان مقاومت نشان دادند). آزمون Student-t نشان داد که میانگین سن در دو گروه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/89$). به عبارت دیگر بین سن و حساسیت به درمان رابطه‌ای وجود نداشت. همچنین بین شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) بیماران و حساسیت آن‌ها به درمان استروئیدی نیز رابطه‌ی معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0/74$). اما بین فشار خون سیستولی و حساسیت به درمان رابطه‌ی معنی‌داری دیده شد و در بیمارانی که مقاوم به درمان بودند میزان فشار خون سیستولی بیشتر بود ($P = 0/03$). به علاوه همین رابطه در مورد فشار خون دیاستولی، میزان دفع پروتئین ۲۴ ساعته، BUN و Cr دیده شد (به ترتیب $P = 0/07$ ، $P = 0/08$ ، $P = 0/02$ و $P = 0/03$). همچنین بین کاهش سطح آلبومین سرم و مقاومت به درمان استروئیدی ارتباط

با Cellcept، ۳۳ نفر (۶۷/۳ درصد) با ACE ARBs. Angiotensin receptor blockers and) (Angiotensin-converting enzyme inhibitors) و ۱۱ نفر (۲۲/۴ درصد) با Ritoximab قرار گرفتند. در بررسی ۴۹ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک تحت بررسی موفق به بررسی ژنتیک ۲۹ نفر شدیم. در ۱ مورد از این ۲۹ نفر جهش در ژن WT1 و در ۵ مورد جهش در ژن NPHS2 یافت شد.

بحث

علت اصلی چگونگی پاسخ به درمان در بیماران سندرم نفروتیک به طور دقیق روشن نشده است. عواملی مانند نمای پاتولوژی، ژنتیک و یا تابلوی اولیه‌ی بروز بیماری می‌تواند در پیش‌بینی پاسخ به درمان و تصمیم‌گیری در مورد رژیم‌های درمانی نقش تعیین‌کننده‌ای داشته باشد. در مطالعات اخیر جهش‌هایی در ژن‌های WT1 و NPHS2 به اثبات رسیده است که برخی از آنان در چگونگی پاسخ به درمان سندرم نفروتیک دخیل می‌باشند (۱۰-۷).

بروز سندرم نفروتیک با توجه به سن، نژاد و مکان جغرافیایی متفاوت است که می‌تواند مطرح‌کننده‌ی اختلاف ژنتیکی و تأثیر آن در بروز و پاسخ به درمان مبتلایان به سندرم نفروتیک در میان اقوام مختلف باشد. در مطالعاتی که در انگلستان انجام شد بروز سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در بین کودکان آسیایی ساکن در انگلستان ۶ برابر بیشتر از کودکان اروپایی هم سن خود بود (۱۱، ۲).

ژن NPHS2 مسبب توارث اتوزمال مغلوب سندرم نفروتیک مقاوم به درمان معرفی می‌شود و تولید پروتئینی به نام Podocin را کد می‌کند.

معنی‌داری وجود داشت ($P = 0/02$). از نظر تظاهرات بالینی هیچ کدام از کودکان گروه SSNS، مبتلا به فشار خون (Hypertension یا HTN) نبودند. این در حالی بود که ۱۷ نفر (۴۷/۲ درصد) از بیماران SRNS مبتلا به HTN بودند ($P < 0/001$). تنها ۲ مورد (۱۵/۴ درصد) از کودکان SSNS هم‌اچوری گروس داشتند، در مقابل ۱۳ نفر (۳۶ درصد) از گروه SRNS از نظر هم‌اچوری گروس مثبت بودند ($P = 0/04$). ادم یافته‌ی بالینی بود که در دو گروه حساس و مقاوم به درمان به ترتیب ۱۰۰ درصد و ۸۳/۳ درصد یافت شد. رابطه‌ی معنی‌داری بین بروز ادم و مقاومت به درمان استروئیدی وجود نداشت ($P = 0/13$).

هیچ کدام از کودکان گروه SSNS در نمای پاتولوژی خود فیروز نداشتند و در مقابل آن ۳۲ مورد (۸۸/۹ درصد) از کودکان گروه SRNS در نمای پاتولوژی خود فیروز را نشان دادند ($P < 0/001$). همچنین در بررسی پاتولوژی گروه SSNS گلومرولار آترواسکلروز گزارش نشد. این در حالی بود که در ۳۱ نفر (۸۶ درصد) از کودکان گروه SRNS گلومرولار آترواسکلروز دیده شد ($P < 0/001$). در بررسی پاتولوژی تمامی کودکان (۱۳ نفر) گروه SSNS، Minimal change nephropathy (MCN) گزارش شد، این در حالی بود که تنها ۳ مورد (۸/۳ درصد) از کودکان SRNS در بررسی پاتولوژی خود نمای MCN را نشان دادند. و ۳۳ مورد (۹۱/۷ درصد) نمای Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) را نشان دادند ($P < 0/001$).

از کودکان مورد مطالعه ۳۴ نفر (۶۹/۴ درصد) تحت درمان با Cyclosporine، ۱۸ نفر (۳۶/۷ درصد)

مشابهی که در هند، در بین ۱۲۰ کودک هندی مبتلا به سندروم نفروتیک انجام گرفته ۱۳ درصد در ژن NPHS2، ۱۰ جهش متفاوت و در حدود ۱ درصد از بیماران در ژن WT1 جهش داشتند (۲۲).

در مطالعه‌ی حاضر در بررسی ژنتیک که بر روی ۲۹ کودک مبتلا به سندروم نفروتیک انجام شد، در ۵ بیمار (۱۹ درصد) در ژن NPHS2 جهش دیده شد که ۳ مورد آن هتروزیگوس و ۲ مورد آن هموزیگوس بودند. تمام موارد موتاسیون در بیماران SRNS (که ۲۲/۷ درصد از بیماران مورد مطالعه را شامل می‌شدند) و با نمای پاتولوژی FSGS (Focal segmental glomerulosclerosis) گزارش شد.

ژن WT1 نیز کدکننده‌ی Zinc finger transcription factor می‌باشد که در تکامل کلیه، گنادها و همچنین در بروز تومور ویلمز نقش دارد (۲۳).

در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی که در مقیاس جهانی در بین ۲۳۶ کودک مبتلا به SRNS انجام شد، در ۱۵ مورد (۶/۴ درصد) جهش در ژن WT1 گزارش شد (۱۵). در مطالعات مشابه دیگری که در ایتالیا و کره انجام شد به ترتیب ۶/۳ درصد و ۵/۷ درصد جهش در ژن WT1 گزارش شد (۲۳، ۲۰، ۱۳-۹، ۲). در همه‌ی مطالعات انجام‌شده بروز جهش ژن WT1 در زنان و دختران بیشتر بود. در مطالعه‌ی دیگری که بین ۱۳ کودک ژاپنی مبتلا به سندروم نفروتیک مادرزادی انجام شد، هیچ‌گونه جهشی در ژن WT1 گزارش نشد (۲۱).

در این مطالعه نیز در بین ۲۹ کودک مبتلا به سندروم نفروتیک ایدیوپاتیک که از نظر جهش در ژن

Podocin یک پروتئین غشایی کامل است که در غشای زواید انگشتی Podocytها و در محل قرار گرفتن دیافراگم‌های پالایشگر (Filtration function) قرار دارد. و از این طریق در تنظیم پالایش در گلومرول‌ها نقش دارد (۱۲-۱۳).

جهش در ژن NPHS2 در ۲۶ درصد از خانواده‌ها با SRNS خانوادگی و ۱۹ درصد از اطفال مبتلا به سندروم نفروتیک ایدیوپاتیک که بروز آن اسپورادیک بوده است، در نژاد اروپایی گزارش شده است (۱۴-۱۵). در ۵ مورد مطالعات مشابهی که به بررسی بروز جهش‌های ژنتیک در ژن NPHS2 در بین کودکان آسیایی با تشخیص SRNS انجام گرفت، نیز جهش‌هایی گزارش شد. در بین ۲۲ مورد کودک با SRNS انفرادی در چین ۳ مورد جهش هتروزیگوس (۱۶)، در مطالعه‌ی مشابه دیگری در چین در بین ۲۳ مورد SRNS انفرادی ۱ مورد جهش هتروزیگوس (۱۷) و در مطالعه‌ای در ژاپن از بین ۳۶ کودک مبتلا به SRNS انفرادی ۱ مورد جهش هموزیگوس در ژن NPHS2 (۱۸) گزارش شده است. در بین ۲۵ مورد SRNS انفرادی در ترکیه نیز ۱ مورد جهش هتروزیگوس گزارش شد و در همین مطالعه در ترکیه در بین ۵ خانواده با سندروم نفروتیک ۲ مورد جهش هموزیگوس و یک مورد جهش هتروزیگوس گزارش شد (۱۹). در مطالعه‌ی مشابهی که در بین ۶۵ کودک کره‌ای مبتلا به سندرم نفروتیک انفرادی انجام شد هیچ‌گونه جهشی یافت نشد. در همین مطالعه در بررسی ۵ مورد از موارد خانوادگی SRNS نیز جهشی گزارش نگردید (۲۰). در بین ۱۳ کودک ژاپنی مبتلا به سندروم نفروتیک مادرزادی ۲ مورد جهش در ژن NPHS2 گزارش شد (۲۱). همچنین در مطالعات

دیده می‌شود.

دیدن نمای پاتولوژی FSGS و فیبروز و گلمرولار آترواسکلروز نیز می‌تواند در پیش‌بینی کردن عدم پاسخ‌دهی خوب بیمار به درمان استروئیدی کمک‌کننده باشند. همچنین بین این نماهای پاتولوژیکی و بروز اولیه‌ی فشار خون و نارسایی کلیوی نیز ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

وجود جهش‌های ژنتیکی در دو ژن NPHS2 و WT1 در کودکان مقاوم به درمان نشان‌دهنده‌ی اهمیت بررسی این جهش‌ها در کودکان مقاوم به استروئید برای تصمیم‌گیری در مورد ادامه‌ی درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی می‌باشد.

در بین کودکان SRNS که تحت درمان با Ritoximab قرار گرفتند، مواردی به درمان پاسخ دادند و پاسخ نسبی به Cellcept یا Cyclosporin نشان داده بودند و بیمارانی که به Ritoximab پاسخ ندادند هیچ‌گونه پاسخی به درمان‌های قبلی نشان نداده بودند.

WT1 بررسی شدند ۲ مورد جهش گزارش شد. در این کودک نمای پاتولوژی FSGS بود و بیماری مقاوم به درمان بود (۹ درصد از کودکان گروه SRNS را شامل می‌شود).

همان‌گونه که اشاره شد تفاوت‌هایی از نظر ژنتیکی و بروز جهش‌ها در ژن‌های شناخته‌شده‌ی مسبب سندروم نفروتیک در مکان‌های جغرافیایی و نژادهای مختلف وجود دارد.

در این مطالعه کودکان مبتلا به سندروم نفروتیک مقاوم و حساس به درمان از نظر علایم بالینی و آزمایشگاهی و همچنین نتایج پاتولوژی بررسی شدند. در نتایج به دست‌آمده از این مطالعه بین سن این کودکان و چگونگی پاسخ آن‌ها به درمان استروئیدی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. همچنین BMI این کودکان در پاسخ آن‌ها به درمان بی‌تأثیر بود. وجود HTM، هماچوری گروس و افزایش در BUN، Cr، Pr24h می‌تواند پیش‌بینی‌کننده‌ی پاسخ نامناسب این بیماران به درمان استروئیدی باشد و همچنین سطح پایین‌تر آلبومین سرم نیز در بیماران SRNS بیشتر

References

1. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. Philadelphia, PA: McGraw Hill Professional; 2011. p. 1790-1.
2. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric nephrology. 5th ed. Philadelphia, PA: Springer; 2005. p. 543-53, 557-76.
3. Geary DF, Schaefer FS. Comprehensive pediatric nephrology. Philadelphia, PA: Mosby; 2008. p. 205-6.
4. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003; 362(9384): 629-39.
5. 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(4): e907-e919.
6. Woroniecki RP, Kopp JB. Genetics of focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2007; 22(5): 638-44.
7. Gbadegesin R, Hinkes B, Vlangos C, Mucha B, Liu J, Hopcian J, et al. Mutational analysis of NPHS2 and WT1 in frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2007; 22(4): 509-13.
8. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. Cancer Res 2000; 60(15): 4030-2.
9. Aucella F, Bisceglia L, De BP, Gigante M, Caridi G, Barbano G, et al. WT1 mutations in

- nephrotic syndrome revisited. High prevalence in young girls, associations and renal phenotypes. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(10): 1393-8.
10. Franceschini N, North KE, Kopp JB, McKenzie L, Winkler C. NPHS2 gene, nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: a HuGE review. *Genet Med* 2006; 8(2): 63-75.
 11. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60(11): 1014-7.
 12. Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest* 2001; 108(11): 1621-9.
 13. 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 Genet* 2000; 24(4): 349-54.
 14. Caridi G, Bertelli R, Carrea A, Di DM, Catarsi P, Artero M, et al. Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(12): 2742-6.
 15. Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, Karle 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(2): 564-70.
 16. Mao J, Zhang Y, Du L, Dai Y, Gu W, Liu A, et al. NPHS1 and NPHS2 gene mutations in Chinese children with sporadic nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 2007; 61(1): 117-22.
 17. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, et al. Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(5): 902-8.
 18. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, et al. NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(5): 412-6.
 19. Ozcakar ZB, Cengiz FB, Cakar N, Uncu N, Kara N, Acar B, et al. Analysis of NPHS2 mutations in Turkish steroid-resistant nephrotic syndrome patients. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(8): 1093-6.
 20. Cho HY, Lee JH, Choi HJ, Lee BH, Ha IS, Choi Y, et al. WT1 and NPHS2 mutations in Korean children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(1): 63-70.
 21. Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, et al. Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 67(4): 1248-55.
 22. Vasudevan A, Siji A, Raghavendra A, Sridhar TS, Phadke KD. NPHS2 mutations in Indian children with sporadic early steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2012; 49(3): 231-3.
 23. Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990; 346(6280): 194-7.

Comparing NPHS2 and WT1 Mutations in Children with Nephrotic Syndrome

Alaleh Gheissari MD¹, Mona Ziaei², Ali Reza Merrikhi MD³

Original Article

Abstract

Background: Nephrotic syndrome (NS) is a common type of kidney disease in children characterized by massive proteinuria, hypoalbuminemia and edema. Response to therapy can be affected by factors like pathologic views, genetic and clinical manifestations. The incidence of genetic mutations is different in variant geographic locations and races. Response to nephrotic syndrome treatment can be influenced by some mutations in WT1 and NPHS2 genes.

Methods: 49 children suffering from nephrotic syndrome participated in two groups of steroid-sensitive (n = 14) and steroid-resistant (n = 35) nephrotic syndrome. Mutations in WT1 and NPHS2 genes analyzed by polymerase chain reaction (PCR) and direct sequencing. Clinical and pathological reviews were done too.

Findings: There was a significant relationship between both primary creatinine and hypertension in the first visit and resistance to therapy. Pathological views of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), glomerular fibrosis, and glomerular sclerosis were significantly related to steroid resistance group (P < 0.001). Genetic analysis for mutations of WT1 and NPHS2 genes among 29 children with idiopathic nephrotic syndrome showed 2 and 5 different mutations in WT1 and NPHS2 genes, respectively. All of the mutations were seen in steroid-resistant group.

Conclusion: This study demonstrates the importance of WT1 and NPHS2 analysis and pathological study in Iranian children with nephrotic syndrome.

Keywords: Nephrotic syndrome, NPHS2 gene, WT1 gene, Mutation, Children

Citation: Gheissari A, Ziaei M, Merrikhi AR. **Comparing NPHS2 and WT1 Mutations in Children with Nephrotic Syndrome.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(239):800-7.

* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine AND Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine AND Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mona Ziaei, Email: monaziae@ yahoo.com