

BÀI TỔNG QUAN

**HỘI CHỨNG THẬN HƯ TRẺ EM: CƠ SỞ DI TRUYỀN TRONG NGHIÊN CỨU VÀ ĐIỀU TRỊ**

Nguyễn Thị Kim Liên, Nguyễn Huy Hoàng

Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Ngày nhận bài: 20.5.2016  
Ngày nhận đăng: 25.8.2016

TÓM TẮT

Hội chứng thận hư ở trẻ em là một bệnh nguy hiểm có nguy cơ tử vong cao. Tỷ lệ mắc bệnh trên thế giới vào khoảng từ 2 đến 7 trường hợp trên 100.000 trẻ được sinh ra. Cho đến nay, bệnh chủ yếu được điều trị bằng liệu pháp steroid hoặc kháng thể và ghép thận. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân có hiện tượng kháng thuốc và có nguy cơ tái phát cao. Nghiên cứu cho thấy đột biến trên 7 gen có liên quan đến hội chứng thận hư, bao gồm các gen *NPHS1*, *NPHS2*, *CD2AP*, *PLCE1*, *ACTN4*, *TRPC6* và *INF2*. Trong số các gen này, hai gen *NPHS1* và *NPHS2* mã hóa cho các protein nephrin và podocin trong cấu trúc của các rào cản cầu lọc thận, có ảnh hưởng đặc biệt nghiêm trọng lên đa số trường hợp mắc bệnh và có liên quan tới hiện tượng kháng thuốc ở bệnh nhân. Vì vậy, đã có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới được tiến hành nhằm xác định các đột biến gen có liên quan đến biểu hiện bệnh và sự đáp ứng với điều trị ở các bệnh nhân có nền di truyền khác nhau. Các kết quả nghiên cứu này sẽ giúp các bác sỹ có phương hướng điều trị hiệu quả đối với người bệnh. Tuy nhiên, ở Việt Nam cho đến nay chưa có nghiên cứu nào về di truyền được thực hiện ở các bệnh nhân thận hư trẻ em đặc biệt là các bệnh nhân có hiện tượng kháng thuốc. Trong bài báo này, chúng tôi tổng hợp lại các kết quả nghiên cứu đã được công bố trên thế giới nhằm đưa ra một cái nhìn khái quát về cơ sở di truyền trong nguyên nhân gây bệnh và trong điều trị đối với hội chứng thận hư ở trẻ em.

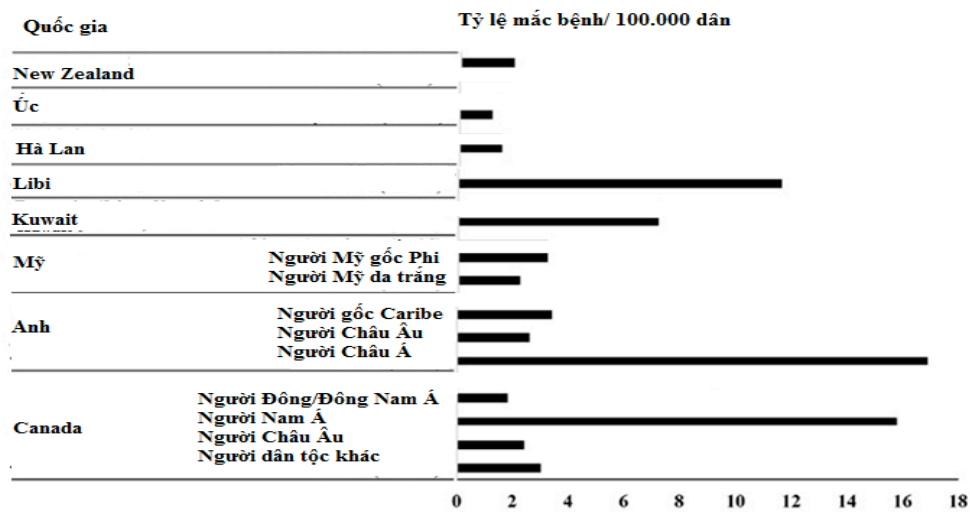
**Từ khóa:** cơ sở di truyền, gen *NPHS1*, gen *NPHS2*, hội chứng thận hư trẻ em, tính kháng với steroid

MỞ ĐẦU

Hội chứng thận hư biểu hiện rối loạn về thận có thể ảnh hưởng đến trẻ em ở mọi lứa tuổi từ trẻ sơ sinh đến thanh thiếu niên, thường thấy nhất ở trẻ em và độ tuổi đi học ở cả hai giới và mọi chủng tộc. Hội chứng thận hư có nguyên nhân di truyền do đột biến gen mã hóa cho các protein cấu trúc nên rào cản cầu lọc thận như nephrin (gen *NPHS1*) và podocin (gen *NPHS2*) dẫn đến dị tật ở các vùng khác nhau trên rào cản cầu lọc thận làm mất chức năng lọc của cơ quan này. Cho đến nay hơn 200 đột biến trên gen *NPHS1* và hơn 60 đột biến trên gen *NPHS2* đã được xác định có liên quan đến hội chứng thận hư. Đột biến trên gen *NPHS1* và *NPHS2* còn có liên quan đến tính kháng với steroid ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư khiến cho việc điều trị gặp nhiều khó khăn, bệnh nhân bị tái phát nhiều lần ngay cả khi đã ghép thận. Vì vậy, nghiên cứu di truyền ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư được đặc biệt quan tâm và đã có những kết quả nhất định trong việc xác định các đột biến gen liên quan và ảnh hưởng của các đột biến này lên tính kháng steroid.

HỘI CHỨNG THẬN HƯ TRẺ EM

Hội chứng thận hư (nephrotic syndrome – NS) là một bệnh về thận trong đó bệnh nhân có triệu chứng protein niệu cao từ 3 g trở lên, tăng lipid máu đồng thời albumin trong huyết thanh giảm và có hiện tượng phù nề. Hội chứng thận hư là do bộ lọc của thận, là các tiểu cầu có nhiệm vụ loại bỏ các chất thải trong máu, bị tổn thương dẫn đến sự tăng tính thấm của các rào cản cầu lọc thận. Tỷ lệ mắc bệnh trên thế giới có thể giao động từ 2 đến 7 ca hoặc lên tới 16 ca trên 100.000 trẻ (Eddy, Symons, 2003) (Hình 1). Tỷ lệ mắc bệnh ở bé trai cũng cao hơn bé gái (tỷ lệ 2:1), tuy nhiên tỷ lệ này thay đổi ở trẻ vị thành niên (Andolino, Reid-Adam, 2015). Hội chứng thận hư có thể xảy ra với triệu chứng điển hình hoặc kết hợp với hội chứng viêm thận, viêm cầu thận, tiểu ra máu và chức năng thận suy giảm. Hội chứng thận hư có nguyên nhân di truyền do đột biến gen mã hóa cho các protein cấu trúc nên rào cản cầu lọc thận như màng nền cầu thận, cơ hoành khe và khe lọc podocyte dẫn đến dị tật ở các vùng khác nhau trên rào cản cầu lọc thận làm mất chức năng lọc của cơ quan này.



Hình 1. Tỷ lệ mắc hội chứng thận hư ở một số nước (Theo Chanchlani, Parekh, 2016).

### CÁC DẠNG CỦA HỘI CHỨNG THẬN HƯ TRẺ EM

Hội chứng thận hư trẻ em có thể được chia thành hai dạng theo nguyên nhân gây bệnh đó là nguyên phát (idiopathic – vô căn) và thứ phát. Hội chứng thận hư vô căn có thể chia thành các dạng nhỏ hơn theo mô học sinh thiết thận. Ba dạng chính theo mô học là hội chứng thận hư thay đổi tối thiểu (minimal change nephrotic syndrome – MCNS), xơ cứng cầu thận phân đoạn đầu mồi (focal segmental glomerular sclerosis – FSGS) và thận màng (membranous nephropathy – MN). Hội chứng thận hư thay đổi tối thiểu (MCNS) phổ biến nhất ở lứa tuổi học đường trong khi bệnh thận màng (MN) phổ biến ở người lớn hơn ở trẻ em, với tỷ lệ chính xác rất khó xác định. Bảy mươi phần trăm (70%) bệnh nhân mắc hội chứng thận hư thay đổi tối thiểu ở lứa tuổi 5 tuổi, 20 – 30% ở lứa tuổi vị thành niên (Baqi *et al.*, 1998), bệnh xơ cứng cầu thận phân đoạn đầu mồi thường xuất hiện ở bệnh nhân 6 tuổi trở lên.

Bên cạnh hai dạng chính theo nguyên nhân gây bệnh còn có thể chia hội chứng theo thời gian phát bệnh thành: hội chứng thận hư bẩm sinh và hội chứng thận hư tiên phát trẻ em.

#### Hội chứng thận hư bẩm sinh

Hội chứng thận hư bẩm sinh (Congenital nephrotic syndrome – CNS) là một bệnh rối loạn chức năng thận rất nghiêm trọng đe dọa đến tính mạng, với đặc điểm lâm sàng chính là sau khi sinh

(trong vòng ba tháng đầu sau sinh) xuất hiện các triệu chứng protein niệu, giảm albumin máu, phù nề nghiêm trọng và tăng lipid máu. Hầu hết trẻ mắc hội chứng thận hư bẩm sinh thường dẫn đến suy thận giai đoạn cuối. Hội chứng thận hư bẩm sinh xảy ra với thời gian và mức độ nghiêm trọng khác nhau rất nhiều giữa các bệnh nhân khác nhau.

Hội chứng thận hư bẩm sinh là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, xảy ra trên cả hai giới tính, không có biểu hiện bệnh ở các cá thể dị hợp tử. Các triệu chứng lâm sàng bao gồm: xơ hóa tế bào kẽ, teo ống thận, xơ hóa phát triển song song với xơ cứng các cầu thận. Hội chứng thận hư bẩm sinh là kết quả của sự sai hỏng trong di truyền dẫn đến sự sai hỏng trong cấu trúc các cầu lọc thận. Trẻ em sinh non (35 – 38 tuần), nhẹ cân, nhau thai lớn hơn bình thường và chiếm hơn 25% trọng lượng khi sinh ra của đứa trẻ, trẻ mắc chứng hẹp môn vị và trào ngược, thóp rộng do sự chậm cốt hóa, phù nề bẩm sinh hay xuất hiện trong tuần đầu tiên mới sinh ra, thường có biểu hiện hội chứng thận hư nặng ở ba tháng đầu đời và phát triển xơ hóa cầu thận nhanh chóng (Fanni *et al.*, 2014). Hội chứng thận hư bẩm sinh được chia thành hai thể: thể Phần Lan CNF (Congenital nephrotic syndrome (CNS) of the Finnish type) và thể không Phần Lan. Tỷ lệ mắc bệnh là 1,2 trên 10.000 trẻ được sinh ra ở Phần Lan (Hallman, Hjelt, 1959; Hallman *et al.*, 1973). Hội chứng thận hư bẩm sinh hiện nay đã được phát hiện ở nhiều nơi trên thế giới, tỷ lệ người châu Á mắc bệnh hiếm gặp.

### Hội chứng thận hư tiên phát trẻ em

Hội chứng thận hư tiên phát trẻ em có thể được chia thành các dạng khởi phát ở giai đoạn sau ba tháng tuổi đến một tuổi được gọi là hội chứng thận hư tiên phát sơ sinh (infantile nephrotic syndrome – INS) (Niaudet, 2015), khởi phát ở giai đoạn từ một đến 12 tuổi gọi là hội chứng thận hư trẻ em (childhood nephrotic syndrome) và khởi phát ở giai đoạn từ 12 đến 18 tuổi gọi là hội chứng thận hư trẻ vị thành niên (juvenile nephrotic syndrome) (Benoit *et al.*, 2010). Các bệnh nhân hội chứng thận hư tiên phát sơ sinh có protein niệu cao, kèm theo giảm albumine nặng do sự mất chọn lọc khi bệnh tiến triển nặng. Trẻ trở nên mất cảm với các bệnh nhiễm khuẩn (viêm phúc mạc, nhiễm trùng đường hô hấp), suy giáp và rối loạn lipid máu, biến chứng huyết khối tắc mạch do mức độ nghiêm trọng của bệnh. Giai đoạn cuối của bệnh thường xảy ra vào năm ba đến tám tuổi, một vài nghiên cứu cho thấy một vài trường hợp có thể kéo dài đến năm 20 tuổi (Pattrakka *et al.*, 2000; Koziell *et al.*, 2002; Schultheiss *et al.*, 2004).

### ĐIỀU TRỊ VÀ HIỆN TƯỢNG KHÁNG STEROID TRONG ĐIỀU TRỊ

Cho đến nay, steroid đang được sử dụng trong điều trị đối với bệnh nhân thận hư và bệnh nhân được còn được phân loại theo phản ứng đối với điều trị bằng steroid. Các trẻ không đáp ứng với liệu pháp điều trị bằng steroid được xem là nhóm kháng với steroid, tỷ lệ trẻ kháng với steroid là khoảng 10% trẻ mắc hội chứng thận hư (Tarshish *et al.*, 1997). Nghiên cứu của Ding *et al.* (2014) cho thấy có khoảng 10 đến 20% bệnh nhân thận hư vô căn không đáp ứng với steroid hoặc phát triển tính kháng muộn với steroid và phải ghép thận. Hầu hết các trẻ kháng với steroid có xu hướng tiến triển nhanh đến giai đoạn cuối của suy thận, bệnh nhân cần được lọc máu và ghép thận. Từ 30 đến 50% các bệnh nhân ghép thận có hiện tượng tái phát. Đáng chú ý là tỷ lệ tái phát sau ghép thận giảm ở các bệnh nhân không đáp ứng với steroid. Hiện tượng tái phát cũng xảy ra với 15% trường hợp FSGS sau khi được ghép thận (Sethna, Gipson, 2014) và theo một số báo cáo khác tỷ lệ này có thể cao hơn khoảng 30%. Hội chứng thận hư thay đổi tối thiểu được báo cáo là nguyên nhân phổ biến nhất của hội chứng thận hư trẻ em, chiếm xấp xỉ 80% trường hợp, hầu hết các bệnh nhân này đáp ứng với steroid. 20% trường hợp kháng với steroid và khoảng 60% trong số đó có xơ cứng cầu thận phân đoạn đầu mỗi khi sinh thiết (Ding,

Saleem, 2012). Ức chế enzyme chuyển hóa angiotensin và chặn thụ thể angiotensin II cũng có thể được sử dụng như một liệu pháp bổ sung để giúp giảm protein niệu dai dẳng trong điều trị đối với bệnh nhân kháng steroid. Tuy nhiên, vẫn chưa có loại thuốc nào thay thế vì vậy, cần tiếp tục có thêm các nghiên cứu về cơ chế gây bệnh và cơ chế kháng steroid để có các biện pháp điều trị hiệu quả hơn.

Những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị hoặc những bệnh nhân tái phát thường xuyên sẽ phải đối mặt với những khó khăn trong cuộc sống do việc phải nằm viện thường xuyên, hay việc gặp phải các tác dụng phụ trong quá trình dùng thuốc điều trị như béo phì, mụn trứng cá, rụng lông... Thêm vào đó, sự di truyền khả năng đáp ứng và không đáp ứng với steroid ở các bệnh nhân mắc hội chứng thận hư đang ngày càng được công nhận (Eddy, Symons, 2003) và một vấn đề đặt ra là cơ chế nào dẫn đến việc những bệnh nhân này ban đầu đáp ứng với steroid nhưng sau đó lại kháng với steroid (hiện tượng kháng steroid muộn). Vì vậy, xét nghiệm gen di truyền đang ngày càng trở thành một công cụ có giá trị trong việc xác định các đột biến gen có liên quan đến hội chứng thận hư và sự di truyền tính kháng steroid, từ đó có được hướng điều trị hiệu quả và có thể loại trừ sự không cần thiết phải sinh thiết trong tương lai (Andolino, Reid-Adam, 2015).

### NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HỘI CHỨNG THẬN HƯ TRẺ EM

Trong hội chứng thận hư, các rào cản cầu lọc thận đóng một vai trò quan trọng trong việc đảm bảo các hoạt động lọc của thận. Các rào cản cầu lọc thận được cấu tạo từ hai loại tế bào bao gồm các tế bào nội mô mao mạch và các khe lọc podocyte, ngăn cách bởi một lớp màng nền cầu thận cơ sở. Bên cạnh đó, còn có các tế bào mesangial hỗ trợ cấu trúc của cầu thận và thành tế bào biểu mô lót, các viên nang bao quanh các mao mạch cầu thận. Cầu nối tế bào và tế bào giữa các chân khe lọc podocyte được biết đến là các cơ hoành khe và là tổ hợp các protein phối hợp rất tinh vi các tín hiệu bên trong tế bào. Nephtrin cùng với các protein khác trong cơ hoành khe đóng vai trò quan trọng trong cơ chế lọc của rào cản cầu lọc thận. Vì vậy, bất cứ một sai hỏng nào trong các gen mã hóa cho các protein cấu trúc nên rào cản cầu lọc thận đều có thể là nguyên nhân gây ra bệnh. Cho đến nay, đã xác định được các đột biến của 7 gen liên quan đến các dạng khác nhau của hội chứng thận hư là: *NPHS1*, *NPHS2*, *CD2AP*, *PLCE1*, *ACTN4*, *TRPC6*, *INF2* (Benoit *et al.*, 2010).

Gen *NPHS1* (Nephrosis 1) nằm trên 19q13, gồm 29 exon mã hóa cho protein nephrin, một protein màng là thành viên thuộc họ immunoglobulin của phân tử kết dính tế bào được phosphoryl hóa bởi Src kinase, thành phần chính trong cơ hoành khe của cầu thận (Lahdenpera *et al.*, 2003), giải thích cho sự vắng mặt của màng khe ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư bẩm sinh thể Phần Lan bị đột biến protein nephrin (Ruotsalainen *et al.*, 1999; Tryggvason, 1999) và ở chuột bị bất hoạt gen nephrin (Rantanen *et al.*, 2002).

Gen *NPHS2* (Nephrosis 2) nằm ở vị trí 1q25-31, gồm 8 exon mã hóa cho protein podocin (một protein tương tác với nephrin trong cơ hoành khe) đóng vai trò chính trong hội chứng thận hư bẩm sinh nói riêng (Koziell *et al.*, 2002; Schultheiss *et al.*, 2004; Weber *et al.*, 2004; Sako *et al.*, 2005; Hinkes *et al.*, 2007) và hội chứng thận hư nói chung (Nishibori *et al.*, 2004; Caridi *et al.*, 2005). Đột biến trên *NPHS2* chịu trách nhiệm cho gần một nửa trường hợp mắc bệnh ở Châu Âu (Heeringa *et al.*, 2008) và cũng được tìm thấy ở bệnh nhân Nhật Bản và nhiều nước khác (Kestila *et al.*, 1998; Jalanko, 2009). Hai phần ba số trường hợp thận hư do đột biến trên gen *NPHS2* mang đột biến đồng hợp tử, đột biến phổ biến nhất là 419delG và hai đột biến hiếm gặp R183Q và L169P (Obeidova *et al.*, 2006).

Gen *CD2AP* mã hóa cho protein CD2AP, một protein cấu trúc chính của cơ hoành khe, có ở bề mặt bộ chuyển đổi của tế bào T và tế bào giết tự nhiên tương tác với nephrin. Gen *PLEC1* (phospholipase C epsilon) cũng có liên hệ với một vài trường hợp thận hư bẩm sinh với các triệu chứng bệnh thận giai đoạn cuối (end stage renal disease – ESRD) (Hinkes *et al.*, 2006; Gbadegesin *et al.*, 2008). Gen *TRPC6* mã hóa cho kênh dẫn truyền canxi nằm trên màng lipid tạo thành một phức hệ với podocin quy định cơ chế cảm nhận của cơ hoành khe. Gen *ACTN4* và *INF2* mã hóa cho  $\alpha$ -actinin-4 và một thành viên trong họ formin của các protein actin điều tiết.

Ngoài ra còn có các gen *LAMB2*, mã hóa cho laminin beta 2 (một thành phần của màng nền cầu thận) đóng vai trò chính trong hội chứng Pierson (Zenker *et al.*, 2004 a, b) và có liên quan đến hội chứng thận hư bẩm sinh (Hasselbacher *et al.*, 2006). Gen *WT1* (Wilms Tumor 1) nằm ở vị trí 11p13, mã hóa cho một protein yếu tố điều hòa phiên mã trong thận có chức năng như một chất đàn áp khối u (một protein tham gia vào sự phát triển của thận và tuyến sinh dục) đóng vai trò chính trong hội chứng Denys-Drash, hội chứng WAGR và hội chứng Frasier, các đột biến trên *WT1* có thể là nguyên nhân của các dạng CNS (Jeanpierre *et al.*, 1998; Schumacher *et al.*, 1998; Mucha *et al.*, 2006; Hinkes *et al.*, 2007).

**Bảng 1.** Các dạng của hội chứng thận hư trẻ em.

Dạng hội chứng	Biểu hiện bệnh	Các gen liên quan
Thận hư bẩm sinh	Sự phồng lên gần ống	<i>NPHS1</i>
	MGC/FSGS	<i>NPHS2</i> → <i>NPHS1</i>
	DMS	<i>WT1/PLCE1</i>
Thận hư tiên phát sơ sinh	MGC/FSGS	<i>NPHS2</i> → <i>NPHS1</i> → <i>WT1</i> → <i>PLCE1</i>
	DMS	<i>WT1/PLCE1</i>
Thận hư trẻ em	MGC/FSGS	<i>NPHS2</i> → <i>NPHS1</i> → <i>WT1</i> → <i>PLCE1</i>
	DMS	<i>WT1/PLCE1</i>
Thận hư trẻ vị thành niên và trưởng thành	FSGS	AR hoặc lặn (tê) ( <i>NPHS2</i> – p.R229Q)
		AD ( <i>TRPC6/ACTN4/INF2</i> )

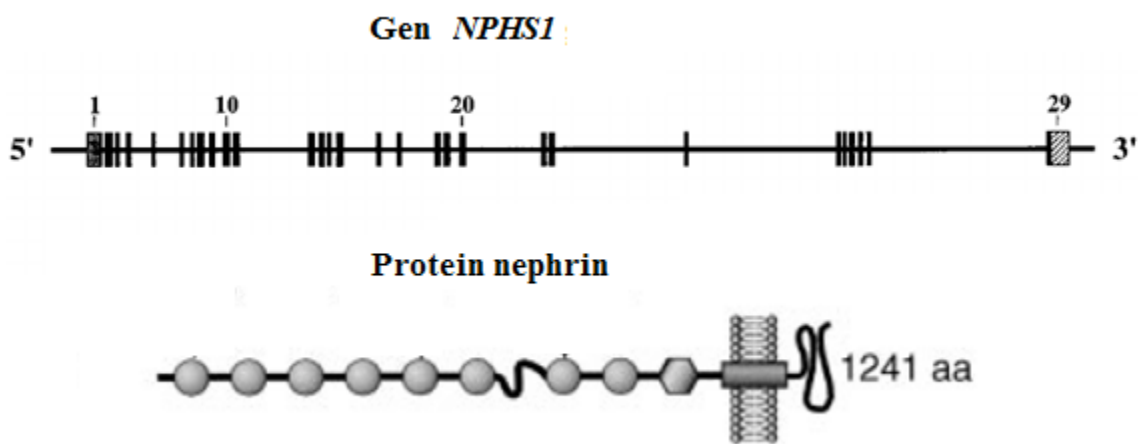
(MGC: minimal glomerular change – cầu thận thay đổi tối thiểu; FSGS: focal segmental glomerular sclerosis – xơ cứng cầu thận phân đoạn đầu mối; DMS: diffuse mesangial sclerosis – xơ cứng lan tỏa; AR: autosomal recessive – tính trạng lặn; AD: autosomal dominant – tính trạng trội) (Theo Benoit *et al.*, 2010).

Lenkkeri và đồng tác giả (1999) là một trong các nhóm nghiên cứu đầu tiên đã nghiên cứu cấu trúc của gen *NPHS1* (Hình 2) trên bệnh nhân mắc hội chứng thận hư bẩm sinh ở Châu Âu và Bắc Mỹ. Đột biến trên gen *NPHS1* chiếm xấp xỉ 95% trường hợp

hội chứng thận hư bẩm sinh thể Phần Lan (Hinkes *et al.*, 2007). Hai đột biến phổ biến nhất trên gen *NPHS1* là Fin-major (nt121delCT) và Fin-minor (R1109X) chiếm gần 90% bệnh nhân mắc hội chứng thận hư bẩm sinh và có liên quan đến sự tăng nặng

của bệnh ở giai đoạn sớm (Kestila *et al.*, 1998; Patrakka *et al.*, 2000; Niaudet, 2004). Tuy nhiên, hai đột biến này hiếm gặp ở các chủng tộc người khác (Lenkkeri *et al.*, 1999). Tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến trên gen *NPHS1* ở các chủng tộc người khác nhau vào khoảng 39 – 55% (Hinkes *et al.*, 2007; Heeringa *et al.*, 2008). Đột biến trên gen *NPHS1* có liên quan đến sự khởi phát sớm của bệnh và những tổn thương nặng hơn ở thận so với các đột biến trên gen *NPHS2* (Machuca *et al.*, 2010). Những trường hợp do đột biến trên *NPHS1* nhưng nhẹ hơn có hai

đột biến trên vùng domain nằm trong tế bào chất hoặc hai đột biến nằm ngoài trong vùng domain ngoại bào, trong đó phải đảm bảo ít nhất là cấu trúc hoặc chức năng được bảo toàn. Cho đến nay, đã có thêm nghiên cứu về đột biến trên 29 exon của gen *NPHS1* ở nhiều chủng tộc người (Beltcheva *et al.*, 2001; Gigante *et al.*, 2002; Schoeb *et al.*, 2010; Fylaktou *et al.*, 2013) và đã xác định được hơn 200 đột biến ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)), đây là nguyên nhân của hầu hết các trường hợp mắc hội chứng thận hư (Gharibeh *et al.*, 2015).



Hình 2. Cấu trúc của gen *NPHS1* và protein nephrin.

Ở Châu Á, các đột biến trên gen *NPHS1* ở các bệnh nhân mắc hội chứng thận hư bẩm sinh đã xác định ở Nhật Bản (Aya *et al.*, 2000; Kitamura *et al.*, 2007), ở bệnh nhân người Hàn Quốc (Lee *et al.*, 2009), ở bệnh nhân người Trung Quốc (Shi *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2011; Yu *et al.*, 2012; Fu *et al.*, 2015), ở bệnh nhân người Iran (Ameli *et al.*, 2013), bệnh nhân người New Zealand (Wong *et al.*, 2013).

Đột biến trên gen *NPHS1* thường dẫn đến triệu chứng protein niệu rất nghiêm trọng ngay sau khi sinh, một vài trường hợp có triệu chứng thận hư khởi phát sau thời thơ ấu. Một vài trường hợp CNS mang đột biến trên cả hai gen *NPHS1* và *NPHS2* (đột biến đồng hợp trên một gen và đột biến dị hợp trên gen khác) (Koziell *et al.*, 2002; Schulltheiss *et al.*, 2004; Weber *et al.*, 2004). Đột biến trên gen *NPHS1* và *NPHS2* là nguyên nhân của 75% trường hợp mắc hội chứng thận hư ở lứa tuổi dưới 1 tuổi và ở thanh thiếu niên (Hinkes *et al.*, 2007), đột biến trên gen *NPHS2* chiếm 15% trường hợp thận hư (Guaragna *et al.*, 2015).

Hội chứng thận hư là một hiện tượng di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường đòi hỏi phải có sự khiếm khuyết di truyền trên cả hai alen trong việc xác định ảnh hưởng bệnh lý. Vì vậy, vẫn còn một vấn đề lâm sàng chưa được giải quyết là tác động của các đột biến dị hợp tử và các biến đổi dị hợp trên gen *NPHS1* hay *NPHS2* (monogenic inheritance – sự di truyền đơn gen) lên biểu hiện bệnh vì sự đóng góp của các alen chưa được giải thích rõ ràng (Patrikka *et al.*, 2002; Caridi *et al.*, 2003; Lahdenkari *et al.*, 2004; Caridi *et al.*, 2005; McKenzie *et al.*, 2007; Heeringa *et al.*, 2008; Hinkes *et al.*, 2008; Tonna *et al.*, 2008). Một sự giải thích có thể được chấp nhận cho rằng đây là sự di truyền đôi (digenic inheritance) theo đó một đột biến của gen khác ảnh hưởng đến việc lắp ráp khe hoành. Hơn nữa, sự hiện diện của một đột biến dị hợp tử hoặc một biến đổi trên *NPHS1* hay *NPHS2* có thể hoạt động như một sự sửa đổi của kiểu hình và đại diện cho một vấn đề lâm sàng trong tiên lượng và phản ứng với thuốc (Patrikka *et al.*, 2002; Caridi *et al.*, 2003; Lahdenkari *et al.*, 2004; Caridi *et al.*, 2005;

McKenzie *et al.*, 2007; Heeringa *et al.*, 2008; Hinkes *et al.*, 2008; Tonna *et al.*, 2008).

## NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HIỆN TƯỢNG KHÁNG STEROID

Gần đây, nhiều báo cáo cho thấy đột biến trên gen *NPHS1* được phát hiện ở bệnh nhân thiếu niên (Philippe *et al.*, 2008) và còn liên quan đến tính kháng với steroid ở bệnh nhân hội chứng thận hư tiên phát trưởng thành (Santin *et al.*, 2009). Ở trường hợp thận hư bẩm sinh do đột biến trên gen *NPHS1*, hiện tượng kháng steroid xảy ra thường xuyên với triệu chứng protein niệu tái phát ở các bệnh nhân sau khi ghép thận vào khoảng 20 đến 25% (Obeidova *et al.*, 2006). Nghiên cứu của Caridi *et al.* (2009) cho thấy tất cả các bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử trên gen *NPHS1* có đáp ứng với steroid trái lại các bệnh nhân mang đột biến đồng hợp tử đều kháng steroid. Nghiên cứu di truyền cho thấy các bệnh nhân hội chứng thận hư bẩm sinh thể Phần Lan đều mang đột biến đồng hợp tử mà không mang đột biến dị hợp tử.

Năm 2000, Boute *et al.* đã mô tả gen *NPHS2* mã hóa cho protein podocin, một protein quan trọng cấu trúc nên khe lọc podocyte. Một số nghiên cứu sau đó đã cho thấy mối liên hệ giữa gen *NPHS2* và hiện tượng kháng steroid ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư trẻ em (Fuchshuber *et al.*, 2001; Niaudet, 2004a; Otukesh *et al.*, 2009; Machuca *et al.*, 2010; Maddalena *et al.*, 2011). Đối với các bệnh nhân mang đột biến trên gen *NPHS2*, các bệnh nhân mang đột biến đồng hợp đều kháng steroid và 0,48% bệnh nhân mang đột biến dị hợp có hiện tượng kháng steroid. Các trường hợp thận hư do đột biến trên gen *NPHS2* dẫn đến hội chứng thận hư kháng steroid di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường bao gồm các bệnh nhân kháng steroid mang đột biến đồng hợp tử hoặc mang đồng thời các đột biến dị hợp tử trên gen *NPHS2* đã làm giảm nguy cơ tái phát hiện tượng xơ cứng cầu thận phân đoạn đầu mỗi ở thận được ghép (chiếm 8% so với 35% bệnh nhân không bị đột biến trên gen *NPHS2*). Theo Tsakaguchi *et al.* (2002) tuổi khởi phát bệnh trung bình là 21,8 tuổi, tuy nhiên những bệnh nhân mang đồng thời hai điểm đột biến R229Q và R291W trên gen *NPHS2* ở dạng dị hợp tử có sự khởi phát sớm triệu chứng xơ cứng cầu thận phân đoạn đầu mỗi. Nghiên cứu của Weber *et al.* (2004) cho thấy các bệnh nhân mang hai đột biến gây bệnh trên *NPHS2* (đặc biệt là các đột biến dẫn đến việc ngừng tổng hợp protein, đột biến dịch khung hay đột biến R138Q) được liên hệ với dạng

khởi phát rất sớm của hiện tượng kháng steroid và có sự tái phát rất thấp sau ghép thận với tỷ lệ 1/32.

Gần đây, *NPHS2* được nghiên cứu nhiều như một marker trong việc định hướng điều trị cho bệnh nhân bằng liệu pháp steroid hoặc kháng thể. *NPHS2* là nguyên nhân cho khoảng 30% trường hợp kháng steroid đã được báo cáo bởi Sadowski *et al.* (2014). Đột biến trên gen *NPHS2* ban đầu được báo cáo ở các bệnh nhân thận hư di truyền kháng với steroid (Fuchshuber *et al.*, 1995) với tỷ lệ 40% nhưng sau đó cũng được báo cáo ở các bệnh nhân thận hư rời rạc với tỷ lệ 6 – 17% ở nhóm chủng tộc Châu Âu và các quốc gia Trung Đông (Kark *et al.*, 2002; Ruf *et al.*, 2004; Weber *et al.*, 2004). Đột biến trên gen *NPHS2* có mặt trong 20% bệnh nhân thận hư người Nhật Bản (Maruyama *et al.*, 2003), 20% bệnh nhân thận hư vô căn trẻ em ở Trung Quốc (Yu *et al.*, 2005). Tuy nhiên, nghiên cứu của Rachmadi *et al.* (2015) lại không phát hiện được mối liên hệ giữa đột biến trên gen *NPHS2* với hiện tượng kháng steroid ở bệnh nhân Indonesia. Các trường hợp bệnh nhân thận hư di truyền và rời rạc mang đồng thời đột biến dị hợp tử hoặc đột biến đồng hợp tử trên *NPHS2* thường có tuổi khởi phát bệnh từ 3 đến 5 tuổi. Bệnh nhân người Mỹ gốc Phi và Châu Á có tần suất mang đột biến trên *NPHS2* khá thấp.

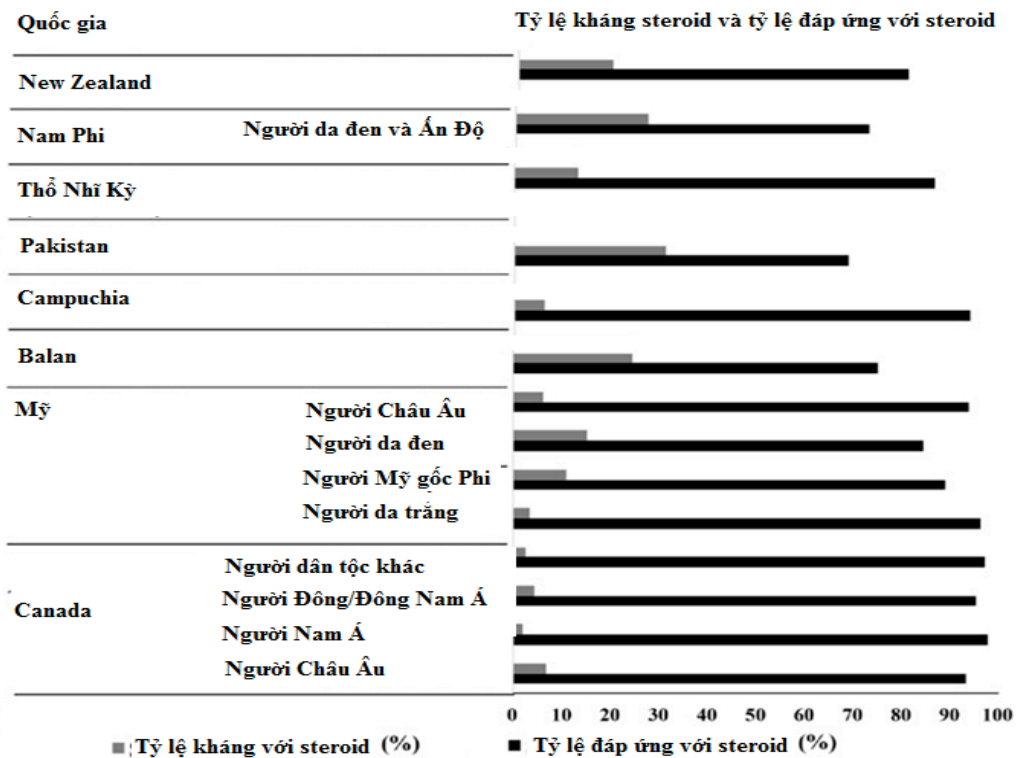
Nghiên cứu của Schwaderer *et al.* (2008) cho thấy các đột biến trên gen *NPHS2* thường không liên quan đến hiện tượng kháng steroid muộn ở bệnh nhân thận hư. Hiện tượng kháng steroid muộn đã được báo cáo với tỷ lệ từ 2 – 3% (Neuhauser *et al.*, 1994) hoặc 4% (Srivastava *et al.*, 1986) thậm chí 10% (Siegel *et al.*, 1972) hoặc cao hơn (Kim *et al.*, 2005). Điều đáng chú ý là có đến 46% trường hợp kháng steroid muộn xảy ra ở các bệnh nhân người Mỹ gốc Phi (Kim *et al.*, 2005). Tuy nhiên, vấn đề chủng tộc chưa được xác định trong việc dự đoán trước khả năng bị kháng steroid muộn (Hình 3).

Về tuổi khởi phát hiện tượng kháng steroid muộn cũng thay đổi rất nhiều ở các nghiên cứu khác nhau: giao động từ 2,2 tuổi (Bajpai *et al.*, 2003), 2,5 tuổi (Trainin *et al.*, 1975), 4,4 tuổi (Kim *et al.*, 2005), đến 5,1 tuổi (Gulati and Kher, 2000) hay 7,5 tuổi (Rennert *et al.*, 1999). Độ tuổi điển hình cho khởi phát hiện tượng kháng steroid muộn là 3 đến 5 tuổi (Siegel *et al.*, 1981; Koskimies *et al.*, 1982; Kabuki *et al.*, 1998). Trẻ em độ tuổi lớn hơn và thanh thiếu niên có nguy cơ cao phát triển thành xơ cứng cầu thận phân đoạn đầu mỗi và kháng steroid (Koskimies *et al.*, 1982; Kim *et al.*, 2005; Gulati *et al.*, 2006) ngoại trừ các bệnh nhân kháng steroid do

*NPHS2* biểu hiện tính kháng ở giai đoạn 3 đến 5 tuổi (Boute *et al.*, 2000).

Cho đến nay, đã xác định được hơn 65 đột biến trên *NPHS2* liên quan đến hiện tượng kháng steroid (Machuca *et al.*, 2010). Bertelli và đồng tác giả (2003) đã nghiên cứu trên ba bệnh nhân mang đột biến dị nhiễm nghĩa ở dạng hợp tử cho thấy sự ảnh hưởng của chỉ một alen lên sự tái phát protein niệu sau ghép thận một tháng. Sự tái phát triệu chứng protein niệu đã được xác định ở các bệnh nhân mang một đột biến dị hợp tử trên *NPHS2*. Tsukaguchi và

đồng tác giả (2002) đã chứng minh đột biến R229Q trên *NPHS2* dẫn đến bệnh nhân có kiểu hình ít nghiêm trọng hơn và có tính kháng khởi phát muộn. Đột biến phổ biến hơn là đột biến A284V liên quan với tính kháng khởi phát ở người trưởng thành đặc biệt ở quần thể người Nam Mỹ (Machuca *et al.*, 2009). Nghiên cứu của Caridi và đồng tác giả (2009) còn cho thấy các bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử trên gen *NPHS1/NPHS2* đáp ứng với điều trị giống như với các bệnh nhân không mang đột biến ở hai gen này.



**Hình 3.** Tỷ lệ kháng và đáp ứng với steroid ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư ở một số quốc gia (Theo Chanchlani, Parekh, 2016).

### KẾT LUẬN

Hội chứng thận hư trẻ em là bệnh di truyền hiếm gặp nhưng có tỷ lệ tử vong cao. Điều trị bằng steroid là liệu pháp chủ yếu hiện nay. Việc điều trị cho bệnh nhân gặp phải hiện tượng kháng thuốc và tái phát nhiều lần thậm chí cả sau khi đã ghép thận. Đột biến trên gen *NPHS1* và *NPHS2* được xem là nguyên nhân chính liên quan với 75% trường hợp thận hư trẻ em và hiện tượng kháng steroid, trong đó đột biến trên gen *NPHS2* được xác định có liên quan đến 40%

trường hợp kháng steroid ở bệnh nhân thận hư. Các đột biến trên gen *NPHS1* và *NPHS2* hiện nay được sử dụng như một marker trong việc xác định sự di truyền của bệnh và sự di truyền tính kháng steroid, từ đó có được tư vấn di truyền và định hướng điều trị hiệu quả cho bệnh nhân.

**Lời cảm ơn:** Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp cơ sở Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ameli S, Zenker M, Zare-Shahabadi A, Esfahani ST, Madani A, Monajemzadeh M, Bazargani B, Ataei N, Hajezadeh N, Rezaei N (2013) Novel *NPHS1* gene mutation in an Iranian patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Nefrologia* 33: 747–749.
- Andolino TP, Reid-Adam J (2015) Nephrotic syndrome. *Pediatrics in Review* 36(3): 117–126.
- Aya K, Tanaka H, Seino Y (2000) Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 57: 401–404.
- Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 18: 351–356.
- Baqi N, Singh A, Balachandra S, Ahmad H, Nicastrì A, Kytinski S, Homel P, Tejani A (1998) The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 12: 105–107.
- Beltcheva O, Martin P, Lenkkeri U, Tryggvason K (2001) Mutation spectrum in the nephrin gene (*NPHS1*) in congenital nephrotic syndrome. *Hum Mutat* 17: 368–373.
- Benoit G, Machuca E, Antignac C (2010) Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 25: 1621–1632.
- Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M, Emma F, Sanna-Cherchi S, Scolari F, Neri TM, Murer L, Massella L, Basile G, Rizzoni G, Perfumo F, Ghiggeri GM (2003) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 41: 1314–1321.
- Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, Dahan K, Gubler MC, Niaudet P, Antignac C (2000) *NPHS2*, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 24: 349–354.
- Caridi G, Bertelli R, Carrea A, Di Duca M, *et al.* (2001) Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 12: 2742–2746.
- Caridi G, Bertelli R, Di Duca M, Dagnino M, Emma F, Onetti Muda A, Scolari F, Miglietti N, Mazzucco G, Murer L, Carrea A, Massella L, Rizzoni G, Perfumo F, Ghiggeri GM (2003) Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 14: 1278–1286.
- Caridi G, Perfumo F, Ghiggeri GM: (2005) *NPHS2* (Podocin) mutations in nephrotic syndrome: Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatr Res* 57: 54R–61R.
- Caridi G, Gigante M, Ravani P, Trivelli A, Barbano G, Scolari F, Dagnino M, Luisa Murer, Corrado Murtas, Alberto Edefonti, Landino Allegri, Alessandro Amore, Rosanna Coppo, Francesco Emma, Tommaso De Palo, Rosa Penza, Loreto Gesualdo, Gian Marco Ghiggeri (2009) Clinical features and long-term outcome of nephrotic syndrome associated with heterozygous *NPHS1* and *NPHS2* mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1065–1072.
- Chanchlani R, Parekh RS (2016) Ethnic differences in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatrics*. DOI: 10.3389/fped.2016.00039
- Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362(9384): 629–639.
- Ding WY, Saleem MA (2012) Current concepts of the podocyte in nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 31: 87–93.
- Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *J Am Soc Nephrol* 25: 1342–1348.
- Fanni C, Loddo C, Faa G, Ottonello G, Puddu M, Fanos V (2014) Congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr Neonatal Individualized Medicine* 3(2): e030274
- Fu R, Gou MF, Ma WH, He JJ, Luan Y, Liu J (2015) Novel *NPHS1* splice site mutations in a Chinese child with congenital nephrotic syndrome. *Genet Mol Res* 14 (1): 433–439.
- Fuchshuber A, Jean G, Gribouval O, Gubler MC, Broyer M, Beckmann JS, Niaudet P, Antignac C (1995) Mapping a gene (*SRN1*) to chromosome 1q25–q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 4: 2155–2158.
- Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, Kroiss S, Karle S, Brandis M, Hildebrandt F (2001) Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol* 12: 374–378.
- Fylaktou I, Megremis S, Mistioni A, Kitsiou –Tzeli S, Kosma K, Bistori M, Stefanidis CJ, Kanavakis E, Synodinos JT (2013) Novel and known nephrin gene (*NPHS1*) mutations in two Greek cases with congenital nephrotic syndrome including a complex genotype. *J Genet* 92: 577–581.
- Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SF, Liu J, Loirat C, Ozaltin F, Hashmi S, Ulmer F, Cleper R, Ettenger R, Antignac C, Wiggins RC, Zenker M, Hildebrandt F (2008) Mutations in *PLCE1* are a major



- cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 23: 1291–1297.
- Gharibeh L, El-Rassy I, Soubra A, Safa R, Fahed A, Tanos R, Arabi M, Kambris Z, Bitar F, Nemer G (2015) A novel nonsense mutation in *NPHS1*: is aortic stenosis associated with congenital nephropathy? *J Genet* 94: 309–312.
- Gigante M, Monno F, Roberto R, Laforgia N, Assael MB, Livolti S, Caringella A, La Manna A, Masella L, Iolascon A (2002) Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Italy: a molecular approach. *J Nephrol* 15: 696–702.
- Guaragna MS, Lutaif ACGB, Piveta CSC, Souza ML, de Souza SR, Henriques TB, Maciel-Guerra AT, Belangero VMS, Guerra-Junior G, De Mello MP (2015) *NPHS2* mutations account for only 15 % of nephrotic syndrome cases. *BMC Medical Genetics* 16: 88.
- Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian Pediatr* 37: 141–148.
- Hallman N, Hjelt L (1959) Congenital nephrotic syndrome. *J Pediatr* 55: 152–162.
- Hallman N, Norio R, Rapola J (1973) Congenital nephrotic syndrome. *Nephron* 11: 101–110.
- Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, Hinkes BG, Mucha B, Hoskins BE, Ozaltin F, Nurnberg G, Becker C, Hangan D, Pohl M, Kuwertz-Broking E, Griebel M, Schumacher V, Royer-Pokora B, Bakkaloglu A, Nurnberg P, Zenker M, Hildebrandt F (2006) Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. *Kidney Int* 70: 1008–1012.
- Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, Garg P, Verma R, Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Becker C, Hennies HC, Goyal M, Wharram BL, Schachter AD, Mudumana S, Drummond I, Kerjaschki D, Waldherr R, Dietrich A, Ozaltin F, Bakkaloglu A, Cleper R, Basel-Vanagaite L, Pohl M, Griebel M, Tsygin AN, Soyly A, Muller D, Sorli CS, Bunney TD, Katan M, Liu J, Attanasio M, O'Toole JF, Hasselbacher K, Mucha B, Otto EA, Airik R, Kispert A, Kelley GG, Smrcka AV, Gudermann T, Holzman LB, Nurnberg P, Hildebrandt F (2006) Positional cloning uncovers mutations in *PLCE1* responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 38: 1397–1405.
- Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F (2007) Nephrotic syndrome in the first year of life: Two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*). *Pediatrics* 119: e907–e919.
- Hinkes B, Vlangos C, Heeringa S, Mucha B, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Ozaltin F, Hildebrandt F (2008) Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroidresistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 19: 365–371.
- Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, Hinkes B, Gbadegesin R, Liu J, Hoskins BE, Ozaltin F, Hildebrandt F (2008) Thirteen novel *NPHS1* mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 23: 3527–3533.
- Jalanko H (2009) Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 24: 2121–2128.
- Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, Cabanis MO, Luce S, Cecille A, Elion J, Peuchmaur M, Loirat C, Niaudet P, Gubler MC, Junien C (1998) 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* 62: 824–833.
- Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M (1998) Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 12: 467–470.
- Karle SM, Uetz B, Ronner V, Glaeser L, Hildebrandt F, Fuchshuber A (2002) Novel mutations in *NPHS2* detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 13: 388–393.
- Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmberg C, Olsen A, Tryggvason K (1998) Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1: 575–582.
- Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM (2005) High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 68: 1275–1281.
- Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K (2007) A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 71(9): 946–951.
- Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N (1982) Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 57: 544–548.
- Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, Scambler P (2002) Genotype/phenotype correlations of *NPHS1* and *NPHS2* mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 11: 379–388.
- Lahdenpera J, Kilpelainen P, Liu XL, Pikkarainen T, Reponen P, Ruotsalainen V, Tryggvason K (2003) Clustering-induced tyrosine phosphorylation of nephrin by Src family kinases. *Kidney Int* 64: 404–413.
- Lahdenkari AT, Kestila M, Holmberg C, Koskimies O, Jalanko H (2004) Nephrin gene (*NPHS1*) in patients with

- minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 65: 1856–1863.
- Lee BH, Ahn YH, Choi HJ, Kang HK, Kim SD, Cho BS, Moon KC, Ha IS, Cheong HI, Choi Y (2009) Two Korean infants with genetically confirmed congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *J Korean Med Sci* 24 (Suppl 1): S210-S214.
- Lenkkeri U, Mannikko M, McCreedy P, Lamerdin J, Gribouval O, Niaudet PM, Antignac CK, Kashtan CE, Homberg C, Olsen A, Kestila M Tryggvason K (1999) Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 64: 51–61.
- Machuca E, Hummel A, Nevo F, Dantal J, Martinez F, Al-Sabban E, Baudouin V, Abel L, Grünfeld JP, Antignac C (2009) Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the *NPHS2* R229Q variant. *Kidney Int* 75: 727–735.
- Machuca E, Benoit G, Nevo F, Tete MJ, Gribouval O, Pawtowski A, Brandstrom P, Loirat C, Niaudet P, Gubler MC, Antignac C (2010) Genotype–Phenotype Correlations in Non-Finnish Congenital Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 21: 1209–1217.
- Maddalena G, Matteo P, Loreto G, Achille I, Aucela F (2011) Molecular and genetic basis of inherited nephrotic syndrome. *Int J Nephrol* 2011: 1–15.
- Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) *NPHS2* mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 18: 412–416.
- McKenzie LM, Hendrickson SL, Briggs WA, Dart RA, Korbet SM, Mokrzycki MH, Kimmel PL, Ahuja TS, Berns JS, Simon EE, Smith MC, Trachtman H, Michel DM, Schelling JR, Cho M, Zhou YC, Binns-Roemer E, Kirk GD, Kopp JB, Winkler CA (2007) *NPHS2* variation in sporadic focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 18: 2987–2995.
- Mucha B, Ozaltin F, Hinkes BG, Hasselbacher K, Ruf RG, Schultheiss M, Hangan D, Hoskins BE, Everding AS, Bogdanovic R, Seeman T, Hoppe B, Hildebrandt F (2006) Mutations in the Wilms' tumor 1 gene cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome and occur in exons 8 and 9. *Pediatr Res* 59: 325–331.
- Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM (1994) Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 71: 522–526.
- Niaudet P (2004) Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19: 1313–1318.
- Niaudet P (2015) Congenital and infantile nephrotic syndrome. [www.update.com](http://www.update.com).
- Nishibori Y, Liu L, Hosoyamada M, Endou H, Kudo A, Takenaka H, Higashihara E, Bessho F, Takahashi S, Kershaw D, Ruotsalainen V, Tryggvason K, Khoshnoodi J, Yan K (2004) Disease-causing missense mutations in *NPHS2* gene alter normal nephrin trafficking to the plasma membrane. *Kidney Int* 66(5): 1755–1765.
- Obeidová H, Merta M, Reiterová J, Maixnerová D, Šteková J, Ryšavá R, Tesář V (2006) Genetic Basis of Nephrotic Syndrome – Review. *Prague Medical Report* 107: 5–16.
- Otukesh H, Ghazanfari B, Fereshtehnejad SM, Bakhshayesh M, Hashemi M, Hoseini R, Chalian M, Salami A, Mehdipor L, Rahiminia A (2009) *NPHS2* mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis* 3: 99–102.
- Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, Männikkö M, Visapää I, Holmberg C, Rapola J, Tryggvason K, Jalanko H (2000) Congenital nephrotic syndrome (*NPHS1*): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 58: 972–980.
- Patrakka J, Martin P, Salonen R, Kestila M, Ruotsalainen V, Mannikko M, Ryyanen M, Rapola J, Holmberg C, Tryggvason K, Jalanko H (2002) Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet* 359: 1575–1577.
- Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, Reklaityte D, Gribouval O, Tete MJ, Loirat C, Dantal J, Fischbach M, Pouteil-Noble C, Decramer S, Hoehne M, Benzing T, Charbit M, Niaudet P, Antignac C (2008) Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 19: 1871–1878.
- Rachmadi D, Melani A, Monnens L (2015) *NPHS2* gene mutation and polymorphisms in Indonesian children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Open Journal of Pediatrics* 5: 27-33.
- Rantanen M, Palmén T, Patari A, Ahola H, Lehtonen S, Aström E, Floss T, Vauti F, Wurst W, Ruiz P, Kerjaschki D, Holthöfer H (2002) Nephrin TRAP mice lack slit diaphragms and show fibrotic glomeruli and cystic tubular lesions. *J Am Soc Nephrol* 13: 1586–1594.
- Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, Goetsch S, Verhaart S (1999) Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 13: 113–116.
- Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, Zalewski I, Imm A, Ruf EM, Mucha B, Bagga A, Neuhaus T, Fuchshuber A, Bakkaloglu A, Hildebrandt F (2004) Patients with mutations in *NPHS2* (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 15: 722–732.
- Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kestilä M, Jalanko H, Holmberg C, Tryggvason K (1999)

- Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7962–7967.
- Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenhauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA; SRNS Study Group, Hildebrandt F (2014) A single-gene cause in 29.5 % of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 26: 1279–1289.
- Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N (2005) Analysis of *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4*, and *WT1* in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 67: 1248–1255.
- Santin S, Garcia-Maset R, Ruiz P, Gimenez I, Zamora I, Pena A, Madrid A, Camacho JA, Fraga G, Sanchez-Moreno A, Cobo MA, Bernis C, Ortiz A, de Pablos AL, Pintos G, Justa ML, Hidalgo-Barquero E, Fernandez-Llama P, Ballarin J, Ars E, Torra R (2009) Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 76: 1268–1276.
- Schoeb DS, Chernin G, Heeringa SF, Matejas V, Held S, Vega-Warner V, Bockenhauer D, Vlangos CN, Moorani KN, Neuhaus TJ, Kari JA, MacDonald J, Saisawat P, Ashraf S, Ovunc B, Zenker M, Hildebrandt F (2010) Nineteen novel *NPHS1* mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). *Nephrol Dial Transplant* 25: 2970–2976.
- Schultheiss M, Ruf RG, Mucha BE, Wiggins R, Fuchshuber A, Lichtenberger A, Hildebrandt F (2004) No evidence for genotype/phenotype correlation in *NPHS1* and *NPHS2* mutations. *Pediatr Nephrol* 19: 1340–1348.
- Schumacher V, Scharer K, Wuhl E, Altrogge H, Bonzel KE, Guschmann M, Neuhaus TJ, Pollastro RM, Kuwertz-Broking E, Bulla M, Tondera AM, Mundel P, Helmchen U, Waldherr R, Weirich A, Royer-Pokora B (1998) Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with *WT1* missense mutations. *Kidney Int* 53: 1594–1600.
- Schwaderer P, Knüppel T, Konrad M, Mehls O, Schärer K, Schaefer F, Weber S (2008) Clinical course and *NPHS2* analysis in patients with late steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 23: 251–256.
- Sethna CB, Gipson DS (2014) Treatment of FSGS in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 21(2): 194–199.
- Shi Y, Ding J, Liu JC, Wang H, Bu DF (2005) *NPHS1* mutations in a Chinese family with congenital nephrotic syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 43: 805–809.
- Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP (1972) Longterm follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 81: 251–258.
- Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS, McDonald BM, Anderson FP, Kashgarian M (1981) Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 19: 454–459.
- Srivastava RN, Agarwal RK, Moudgil A, Bhuyan UN (1986) Late resistance to corticosteroids in nephrotic syndrome. *J Pediatr* 108: 66–70.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr (1997) Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 8(5): 769–776.
- Tonna SJ, Needham A, Polu K, Uscinski A, Appel GB, Falk RJ, Katz A, Al-Waheeb S, Kaplan BS, Jerums G, Savage J, Harmon J, Zhang K, Curhan GC, Pollak MR (2008) *NPHS2* variation in focal and segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol* 9: 13.
- Trainin EB, Boichis H, Spitzer A, Edelmann CM Jr, Greifer I (1975) Late nonresponsiveness to steroids in children with the nephrotic syndrome. *J Pediatr* 87: 519–523.
- Tryggvason K (1999) Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 10: 2440–2445.
- Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, Nguyen T, Yao J, Schwimmer JA, Schachter AD, Poch E, Abreu PF, Appel GB, Pereira AB, Kalluri R, Pollak MR (2002) *NPHS2* mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest* 110: 1659–1666.
- Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Moriniere V, Tete MJ, Legendre C, Niaudet P, Antignac C (2004) *NPHS2* mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low posttransplant recurrence. *Kidney Int* 66: 571–579.
- Wong W, Morris MC, Kara T (2013) Congenital nephrotic syndrome with prolonged renal survival without renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 28: 2313.
- Wu LQ, Hu JJ, Xue JJ, Liang DS (2011) Two novel *NPHS1* mutations in a Chinese family with congenital nephrotic syndrome. *Genet Mol Res* 10: 2517–2522.
- Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in *NPHS2* in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrol Dial Transplant* 20: 902–908.
- Yu ZH, Wang DJ, Meng DC, Huang J, Nie XJ (2012) Mutations in *NPHS1* in a Chinese child with congenital nephrotic syndrome. *Genet Mol Res* 11 (2): 1460–1464.
- Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Muntefering H, Fenski R, Pitz S, Schumacher V, Royer-Pokora B, Wuhl E,

Cochat P, Bouvier R, Kraus C, Mark K, Madlon H, Dotsch J, Rascher W, Maruniak-Chudek I, Lennert T, Neumann LM, Reis A (2004a) Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 13: 2625–2632.

Zenker M, Tralau T, Lennert T, Pitz S, Mark K, Madlon H, Dotsch J, Reis A, Muntefering H, Neumann LM (2004b) Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: An autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet A* 130: 138–145.

## CHILDHOOD NEPHROTIC SYNDROME: GENETIC BASIS IN STUDYING AND TREATMENT

Nguyen Thi Kim Lien, Nguyen Huy Hoang<sup>✉</sup>

*Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Sciences and Technology*

### SUMMARY

Childhood nephrotic syndrome is a serious disease with the high risk of mortality. The prevalence worldwide is approximately 2 to 7 cases per 100,000 children. Hitherto, the patients are treated with steroid or immunosuppressive therapy and renal transplantation. However, many patients are steroid resistant and have a high risk of recurrence. The mutations in seven genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *CD2AP*, *PLCE1*, *ACTN4*, *TRPC6*, *INF2*) have been implicated in different forms of nephrotic syndrome. Among them, two genes, *NPHS1* and *NPHS2*, encoding for nephrin and podocin protein of the glomerular filtration barrier, have a particularly serious influence in almost of cases and steroid resistance in patients. So that, in the world there were a lot of researches conducted to identify gene mutations that related to disease manifestations and the response to treatment in the patients who have different genetic background. Mutations in *NPHS1* and *NPHS2* are considered the main cause of 75% cases with nephrotic syndrome. And *NPHS2* mutations related to 40% cases with steroid resistance in patients. These results will help the doctors to have an effective treatment for the patients. However, in Vietnam no study has yet been done to detect gene mutations in patients with nephrotic syndrome. In this article, we summarize the research which have been published to give an overview of the genetic basis of causing and treatment for childhood nephrotic syndrome.

**Keywords:** childhood nephrotic syndrome, genetic basis, *NPHS1*, *NPHS2*, steroid resistant

---

<sup>✉</sup> Author for correspondence: E-mail: [nhhoang@igr.ac.vn](mailto:nhhoang@igr.ac.vn)