

Concluzii

1. Studiul nostru a confirmat că coarctăția de aortă se întâlnește prevalent la sexul masculin, raportul la categoria de gender fiind de 2 :1 în favoarea sexului masculin, respectiv- 67 % (24copii).

2. Corecția chirurgicală aplicată la copiii din studiul nostru (lotul II) a influențat statistic semnificativ regresarea dimensiunilor cavităților stîngi ale cordului (atriul stîng, diametrul telediastolic al ventriculului stîng), grosimilor septului interventricular și peretelui posterior al ventriculului stîng, precum și ameliorarea funcției de pompă a ventriculului stîng (fracția de ejeecție, fracția de scurtare).

3. Datele obținute demonstrează o corelație strînsă, statistic semnificativă, dintre valorile tensiunii arteriale sistolice, tensiunii arteriale diastolice și grosimea peretelui posterior al ventriculului stîng ($p < 0.001$, $r = 0,646$ și $r = 0,610$, $p < 0.003$, respectiv).

Bibliografie

1. Diviitis M., Pilla C., Kattenhorn M., et.al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta. Impact of early surgery// *Circulation*, 2001, vol.104, p.165-170.
2. Doshi and Syamansundar Rao. Coarctation of aorta- Management options and decision making // *Pediatrics and Therapeutics*, 2012, S5, p.1-10.
3. Evangelista A., Erbel R., Flachskampf F.A et al. Echocardiography in aorta disease// *European Journal of Echocardiography*, 2010, Vol.11, p.645-658.
4. Grewal J. Coarctation of the aorta, // *Anaesthesia tutorial of the week* 265, 2012, p.1-11.
5. Jing-Hao Zheng, Jin-Fen Liu, et al. Surgical experience of coarctation of the aorta in infants and young children.// *Asian cardiovascular and thoracic annals*, 2007, Vol.15, p.482-485.
6. Marloes M.Ijland. Aortic coarctation // *Circulation*, 2009, vol.120, p.1294-1295.
7. Reich O., Tax P., Bartakova H., Tomek V., et al. Long term (up to 20 years) results of percutaneous balloon angioplasty of recurrent aortic coarctation without use of stents // *European Heart Journal*, 2008, vol.29, p.2042-2048.
8. Rudi M., Steclari T., Palii I. Malformații cardiace congenitale, Vol. 1, Chișinău, 2008, 320p.
9. Salvo G., Pacileo G., et al. Abnormal myocardial deformation properties and increased aortic stiffness in patients with aortic coarctation despite of successful correction an ABPM, standart echocardiography and strain rate imaging study. // *Clinical Science* 2007, Vol. 113, p.259-266.
10. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease// *J Am Cardiol*, 2008, Vol.52, p.111-121

IMPLICAȚIILE GENETICE ÎN MALADIILE GLOMERULARE LA COPII

(Reviu de literatură)

Rodica Eremciuc, Angela Ciuntu, Tatiana Macovei

Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Genetics involvements in glomerular pathology

(Bibliography review)

Glomerular diseases, manifested by different genetic forms, are predominantly caused by genetic defects in components of the molecular structures and the abnormal activity of various regulators factors of the glomerular filtration barrier. However, glomerular dysfunction often is found in several metabolic and mitochondrial genetic disorders. Discoveries of mutations in different genes have provided new information about the mechanisms of glomerular pathology.

In this bibliographic review we will try to list more recent genetic achievements in glomerular diseases.

Rezumat

Maladiile glomerulare, manifestate prin diferite forme genetice, sunt predominant cauzate de defecte genice în structurile moleculare componente ale acestuia sau diverse abnormalități în funcția factorilor reglatori ai barierei de filtrație glomerulare. Totodată, disfuncția glomerulară deseori se regăsește în mai multe dereglări genetice metabolice și mitocondriale. Descoperirile mutațiilor la nivelul diferitor gene au furnizat noi informații despre mecanismele patologiilor glomerulare. În această sinteză vom încerca să enumerăm progresele genetice recente pentru mai multe maladii glomerulare.

Actualitatea temei

Afecțiunile glomerulare stau la baza celor mai multe cazuri de insuficiență cronică renală, mecanismele de apariție și dezvoltare a acestora stând la baza cercetărilor din domeniu de zeci de ani. O cunoaștere clară a etiologiei la nivel molecular-genetic este crucială pentru dezvoltarea strategiilor noi cu scopul de a preveni și trata aceste nozologii.

Obiectivele lucrării

Acest studiu are drept scop de a analiza datele actuale cu referire la particularitățile genetice ale afecțiunilor glomerulare, implicațiile fiziopatologice și clinice ale acestora.

Materiale și metode de cercetare

Acest studiu reprezintă o sinteză bibliografică, pentru realizarea căreia am utilizat bazele de date Hinari (WHO), Medscape, Medline și Cochrane-Library, la cuvintele cheie: glomerulopatii, sindrom nefrotic, membrana bazală glomerulară, podocit și defecte genetice.

Rezultate și discuții

S-au analizat 34 de surse bibliografice din bazele de date sus-numite, dintre care articole din ultimii 5 ani, în raport de 52,63%, cele mai relevante fiind listate în continuare.

Bariera de filtrare glomerulară este formată din 3 componente: endoteliu, membrana bazală glomerulară (MBG) și stratul de podocite. Însuși procesul de filtrație este facilitat de fenestrațiile endoteliului, care favorizează filtrația fluidelor și substanțelor dizolvate. MBG este o matrice de collagen și glicozaminoglicani ce previne mișcarea particulelor mari din lumenul capilar. Prelungirile celulelor epiteliale viscerale (podocitele) previn filtrația moleculelor mari în spațiul Bowman. [13] Celulele mezangiale, localizate printre ansele capilare, interacționează strâns cu celulele endoteliale și indirect cu podocitele, astfel formând parte din unitatea structural-funcțională – nefronul [16].

Din punct de vedere clinic, maladiile glomerulare pot fi clasificate în nefrotice sau nefritice. Sindromul nefrotic deseori implică factori ce afectează integritatea interacțiunilor dintre podocit-podocit și podocit-MBG. Spre deosebire, factorii implicați în etiologia sindromului nefritic sunt foarte variați și pot include: trombocitele circulante, leucocitele, MBG, celulele glomerulare endoteliale rezidente și celulele mezangiale. [13] Progresele înregistrate în cercetarea structurii moleculare ale glomerulilor au relevat rolul major al defectelor genetice în dezvoltarea maladiilor glomerulare. Criteriile de clasificare a defectelor genetice sunt numeroase, în această sinteză fiind clasificate în dependență de particularitățile anatomice glomerulare și implicațiile patologice aferente [4].

Astfel, maladiile glomerulare pot fi cauzate de defecte genice la nivelul podocitului, MBG, mezangiului și endocapilarelor. Totodată, implicații glomerulare se regăsesc și în maladii sistemice determinate genetic.

Defecte genetice asociate podocitului

Filtrarea glomerulară este menținută prin două mecanisme – primul este de formare a prelungirilor podocitelor prin corpii celulari adiacenți și cel de-al doilea este prin ancorarea

proceselor podocitelor la MBG. Proteinele ce sunt asociate cu fanta diafragmei glomerulare (spre ex.: nefrin, podocin, α -actinin-4, proteina adaptor CD2AP și TRPC6) și cele ce ancorează prelungirile podocitelor la MBG (ex.: α 3 β 1-integrina, α -actinina-4, vinculin, talin și tetraspanina CD151) sunt conectate la citoscheletul actininei. Fiziologic, acest complex posedă un rol important în prevenirea proteinuriei. [18] Astfel printre genele ce sunt implicate în dezvoltarea defectelor genice asociate podocitului se enumeră: *NPHS-1* codificatoare a nefrinei, *NPHS-2* pentru podocină, *PLCE1* în cazul fosfolipazei C ϵ 1, etc. Respectiv, aceste dereglări genice stau la baza următoarelor patologii glomerulare: sindrom nefrotic congenital tip 1 și tip 2, sindrom nefrotic familial tip 3, sindroamele Epstein, Fechtner, Frasier și Denys-Drash, precum și în displazia imunoosoasă Schimke [4].

Prima proteină depistată de a fi implicată în dereglările glomerulare genetice a fost nefrina, o proteină transmembranară de 180 kDa, ce aparține unei superfamilii de imunoglobuline cu rolul de a asigura integritatea interacțiunii diafragmului cu citoscheletul. Nefrina este codificată de către gena *NPHS1* localizată pe cromozomul 19q13.1, iar mutațiile la acest nivel determină ulterior sindromul nefrotic congenital de tip 1. Spre deosebire, sindromul nefrotic congenital de tip 2 este cauzat de abnormalitățile în sinteza proteinei podocina – proteină membranară integrală codificată de gena *NPHS2* localizată la nivelul 1q25-q31. Studiul european efectuat de către Hinkes B. și coaut., cu referire la genele implicate în sindromul nefrotic manifestat din primul an de viață, au relevat că mutațiile la nivelul genei *NPHS 2* se regăsesc în mai mult de jumătate din totalul mutațiilor determinate. Totodată, mutațiile genei *NPHS 2* determină în copilăria timpurie debutul proteinuriei și totodată se dezvoltă progresia spre glomeruloscleroza focal-segmentală [2,10].

Defecte genetice asociate membranei bazale glomerulare

Membrana bazală glomerulară (MBG) reprezintă o matrice acelulară densă (300-350nm), localizată între podocite și straturile de celule endoteliale. Componentii săi de bază sunt: colagenul de tip IV, proteoglicanul heparan sulfat, laminina și nidogenul (cunoscut și sub denumirea de entactin). Timp de mai mult de două decenii se considera că MBG posedă rolul central în filtrația macromoleculară dependent de dimensiuni și sarcină, ipoteză ulterior pusă la îndoială. Astfel încât, MBG pare mai degrabă să acționeze ca o structură de sprijin pentru capilare sau ca o structură de fixare a celulelor endoteliale și a podocitelor [6,13].

Șase lanțuri α , distincte ale colagenului de tip IV, sunt codificate de șase gene diferite, care sunt localizate în perechi sub formă de „cap la cap”, pe trei cromozomi diferiți: *COL4A1* și *COL4A2* la nivelul 13q34, *COL4A3* și *COL4A4* pe 2q35-37, și *COL4A5* și *COL4A6* pe cromozomul X. Mutațiile în tipul IV de colagen sunt asociate cu maladiile glomerulare ereditare ce se manifestă prin hematurie manifestă [6,7].

Printre genele cu rol în abnormalitățile genetice asociate MBG se enumeră: *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, *LAMB2* și *LMX1B*, ce codifică respectiv lanțurile α 3, α 4 și α 5 ale colagenului de tip IV, lanțul β 2 al lamininei – cea din urmă cu rol de a interacționa cu integrina α 3 β 1 și asigură conexiunea MBG cu citoscheletul de actină. Defectele la nivelul acestor gene ulterior dezvoltă sindroamele Alport (cu diferite forme de transmitere – autosomal dominant, recesiv sau X-linkat), Pierson, Nail-patella și boala membranei bazale subțiri [4].

În ceea ce privește sindromul Alport, acesta se caracterizează prin nefrită hematurică familială progresivă și pierderea auzului. Cercetările ultrastructurale au demonstrat că leziunile tipice implicate se caracterizează prin îngroșarea MBG (până la 800-1200nm) cu fisurarea și fragmentarea laminei densa, astfel încât se formează cicatrici în parenchimul renal, cu aspect microscopic tipic, de coș de nuiel. Colagenul prezintă modificări atât ale structurii cât și ale nanomecanicii sale (rezistență, forță), ceea ce modifică întreaga structură în alcătuirea căreia ar trebui să se găsească. În cazul sindromul Alport X-linkat, mutațiile genei *COL4A5* au fost depistate în cazul a 85% dintre familiile cu sindrom Alport din Europa, iar clinic este asociat cu hematurie persistentă, progresie spre boală cronică renală și o incidență mare a letalității.

Științific au fost depistate mai mult de 300 de mutații la nivelul genei *COL4A5*, incluzând – deleții, inserții, duplicații și rearanjări complexe. În plus, 10-15% dintre pacienții cu sindrom Alport x-linkat au mutații de novo în gena *COL4A5*, ce se caracterizează în 40 % cazuri prin schimbări minore, și anume – substituirea aminoacizilor. În ciuda faptului că s-au realizat progrese uimitoare în ceea ce privește identificarea mutațiilor și genelor implicate în această afecțiune, patogeneza leziunilor renale este încă insuficient cunoscută. Modificări genetice similare au loc și în cazul sindromului Alport cu mod de transmitere autosomal recesiv și dominant, însă la nivelul genelor *COL4A3* și *COL4A4*. Din punct de vedere clinic, însă, cel recesiv se manifestă prin nefrită severă cu debut precoce al bolii cronice renale, dereglări auditive, nu și cele oculare. Forma recesivă a sindromului este mult mai puțin frecventă decât cea X-linkată, fiind descrisă doar la 10-15% dintre pacienți. În cazul sindromului Alport cu transmitere autosomal dominant, clinic se constată risc scăzut pentru dereglări vizuale și auditive, însă riscul mult mai mare de a dezvolta boala cronică renală, spre deosebire de transmiterea x-linkat însă, spre o vârstă mai înaintată, vârsta medie fiind de 50 ani. Forma dominantă este destul de rară și se manifestă doar în generații successive. Astfel, pentru a îmbunătăți precizia de diagnostic și totodată ameliorarea prognosticului, studiile viitoare ar trebui pe cât posibil să includă investigații clinice cuprinzătoare în cazul a cât mai mulți membri ai familiilor afectate [7,8,9,14].

Una din cele mai frecvente patologii renale cu afectarea a cel puțin 1 % din populație este boala membranei bazale subțiri (TBMD – thin basement membrane disease), este cunoscută și sub denumirea de hematurie familială benignă. Genetic, abnormalitățile sunt localizate la nivelul aceluși gene menționate anterior, pacienții - femei sau bărbați, sunt heterozigoți ai *COL4A3* și *COL4A4*, gene implicate și în patogenia sindromului Alport. Clinic, însă, acești pacienți se caracterizează prin hematurie nonprogresivă. Astfel, indivizii cu TBMD pot fi considerați drept purtători ai formei autosomal recesive al sindromului Alport. Problema de bază, în cazul acestor pacienți, este de a diferenția TBMD de cele trei forme genetice ale sindromului Alport, întrucât prognosticul pentru pacienții celei de-a doua patologii este mult mai rezervat. Diagnosticul diferențial trebuie să includă atât constatarea particularităților clinice heredo-colaterale, precum și evidențierea dereglărilor microscopice cu afectarea grosimii MBG cu >50% mai jos de limita inferioară a intervalelor de referință admise, precum și absența dereglării integrității acesteia sub formă de fisuri și fenestrații. Diagnosticul poate fi precizat prin analiza genetică a genelor *COL4A3*, *COL4A4* și *COL4A5*[4,8,19].

Defecte genetice asociate mezangiului: nefropatia IgA

Nefropatia IgA (IgAN) este una dintre cele mai frecvente glomerulopatii primare și se caracterizează prin depozitarea IgA în mezangiu, prin proliferarea celulelor mezangiale și prin acumularea matricei extracelulare. Mai multe mecanisme patogenetice au fost cercetate, printre care – clearance-ul inefficient al complexelor imuno-circulante, activarea anormală a receptorilor IgA al celulelor mezangiale și glicozilarea aberantă a IgA1, ulterior cu formarea de autoanticorpi. Prezența formelor familiale de IgAN și discrepanțe rasiale ale IgAN sugerează implicațiile genetice ale nefropatiei. [1, 17] Bisceglia și coaut. au constatat într-un studiu a 30 de familii, prezența în cadrul IgAN a genei *IGAN1* localizată pe cromozomul 6 – 6q22-23, rezultate obținute concomitent și în cadrul unui alt studiu independent. Deasemenea, locusuri importante și sugestive au fost identificate și pe cromozomii 2q36, 4q26–31, 17q12–22 și 3p24–23, însă până în prezent nu a fost confirmată drept cauză a IgAN nici o genă din cele menționate mai sus [3].

Defecte genetice asociate endocapilarelor

Celulele endoteliale glomerulare fenestrate fiind atașate la MBG formează lumenul capilarului glomerular și, astfel, sunt în strânsă legătură, cu toate componentele sangvine, la nivelul glomerulului. Dereglările la nivelul sistemului complementului, manifestat fie prin activarea inadecvată, fie prin inhibiția insuficientă a componențelor acestuia, pot induce

dereglări trombotice severe în microvascularizația glomerulului. Similar, aceste dereglări pot fi declanșate și în baza anormalităților activării trombocitare [13]. Actualmente, în baza progreselor considerabile din domeniu, au fost elucidate particularitățile microangiopatiei trombotice și glomerulonefritei membranoproliferative, în etiopatogenia cărora s-a constatat rolul defectelor genetice [4].

Potrivit datelor contemporane, pupura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolítico-uremic, actualmente sunt interpretate drept forme a unuia și aceluiași sindrom, numit microangiopatia trombotică (TMA – thrombotic microangiopathy). Particularitățile clinice ale acestui sindrom sunt reprezentate de trombocitopenia, anemia hemolitică microangiopatică și insuficiența funcțională ulterioară a organelor țintă [5]. Mecanismele implicate erau necunoscute până în anul 2001, când Levy și coaut. au analizat purpura trombotică trombocitopenică congenitală în patru familii, ulterior depistând mutații la nivelul genei *ADAMTS13* localizată pe cromozomul 9q34. Patogenetic, mutația la nivelul acestei gene determină reducerea activității plasmatică a factorului von Willebrand. Prin urmare, mutația în *ADAMTS13* are un rol important în dezvoltarea TMA [11].

Maladii genetice sistemice

Luând în considerație rolul major de excreție al rinichilor, mai mult de 25% din debitul cardiac trece prin glomeruli. Această cantitate mare de sânge permite filtrarea adecvată, reabsorbția, precum și secreția, cu scopul de a menține homeostazia sistemică. Cu toate acestea, unele defecte genetice în maladiile de sistem pot deregla funcția glomerulelor prin suprasolicitarea lor cu substanțe particulare, de genul lipoproteinelor și complexelor imune, sau prin împiedicarea metabolismului lor - lanțuri patogenetice ce au loc în bolile mitocondriale și nefropatia diabetică. Ambele entități nozologice menționate, pot determina ulterior funcționarea defectuoasă a barierei de filtrare glomerulară. Dintre genele ce se consideră a fi implicate în maladiile de sistem cu abnormalități glomerulare se enumeră: *TCF7L2* și *ELMO1* în nefropatia diabetică din DZ de tip 2, *FRMD3* și *CARS* în cadrul nefropatiei diabetice din DZ de tip 1, *APOE* în glomerulopatia lipoproteică, *GLA* în boala Fabri, *LCAT* în boala ochilor de pește și boala Norum-Gjone [12,15].

Concluzii

Maladiile glomerulare determinate genetic pot rezulta din defectele a unei varietăți mari de gene, care din punct de vedere clinic se manifestă sub forma sindroamelor - nefritic sau nefrotic. Pe viitor, strategiile terapeutice vor evolua spre implimentarea și utilizarea tratamentului genic, cu toate că până în prezent această abordare a văzut un succes limitat. Aceste intervenții includ terapie celulară și terapie de substituție enzimatică, în prezent fiind deja utilizate în anumite boli, cu rezultate satisfăcătoare. Totodată, sinteza studiilor clinice de bază sugerează că strategiile terapeutice vor viza ulterior stresul reticulului endoplasmatic și sinteza proteică.

Bibliografie

1. Barratt J., Eitner F., Glomerular disease: sugars and immune complex formation in IgA nephropathy, *Nat. Rev. Nephrol.* 5, 612–614(2009).
2. Beltcheva O. et all., Mutation spectrum in the nephrin gene (*NPHS1*) in congenital nephrotic syndrome. *Hum. Mutat.* 17, 368–373 (2001).
3. Bisceglia L. et all., Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci, *Am. J. Hum. Genet.* 79, 1130–1134 (2006).
4. Chiang C.K., Inagi R., Glomerular diseases: genetic causes and future therapeutics, *Nature Reviews Nephrology*, vol.6, September 2010, page.539–554

5. Chiurchiu C., Remuzzi G., Microangiopatia trombotica, Nefrologia, vol.XXIII, Suplemento 3, 2003, pag.13-20
6. Gubler, M. C., Inherited diseases of the glomerular basement membrane. Nat. Clin.Pract. Nephrol. 4, 24–37 (2008).
7. Hudson B. G. et al., Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. N. Engl. J. Med. 348, 2543–2556 (2003).
8. Haas M., Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. Arch. Pathol. Lab. Med.133, 224–232 (2009).
9. Hertz JM., Alport syndrome. Molecular genetic aspects, Dan Med Bull. 2009 Aug;56(3):105-52.
10. Koziell A. et al., Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional interrelationship in glomerular filtration. Hum. Mol. Genet. 11, 379–388 (2002).
11. Levy G.G. et al., Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 413, 488–494 (2001).
12. Martins A.M. et al., Guidelines to diagnosis and monitoring of Fabry disease and review of treatment experiences. J. Pediatr. 155, S19–S31 (2009).
13. Ohse T. et al., A new function for parietal epithelial cells: a second glomerular barrier. Am.J. Physiol. Renal Physiol. 297, F1566–F1574 (2009).
14. Pescucci C. et al., Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. Kidney Int. 65, 1598–1603 (2004).
15. Saito T. et al., Impact of lipoprotein glomerulopathy on the relationship between lipids and renal diseases. Am. J. KidneyDis. 47, 199–211 (2006).
16. Schlondorff, D., Banas, B., The mesangial cell revisited: no cell is an island. J. Am. Soc. Nephrol. 20, 1179–1187 (2009).
17. Suzuki H. et al., Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. J. Clin.Invest. 119, 1668–1677 (2009).
18. Tryggvason, K. et al., Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N. Engl. J. Med. 354, 1387–1401 (2006).
19. Tryggvason K., Patrakka J., Thin basement membrane nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 17, 813–822 (2006).

SINDROMUL APERT (ACROCEFALOSINDACTILIE)
Galina Gorbunov, Victoria Grosu, Elvira Iavorschii, Olga Balan
 Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Apert syndrome (acrocephalosyndactyly)

Apert syndrome is a form of acrocephalosyndactyly, a congenital disorder characterized by malformations of the skull, face, hands and feet. It is classified as a branchial arch syndrome, affecting the first branchial (or pharyngeal) arch, the precursor of the maxilla and mandible. The findings on the incidence of the syndrome varied population 1:160-200 thousand children.

Rezumat

Sindromul Apert este o formă de acrocefalosindactilie, o afecțiune congenitală caracterizată prin malformații ale craniului, feței, mâinilor și picioarelor. Este clasificat ca un sindrom de arc branhial, care afectează în primul rând arcul branhial (sau faringian), precursor al