

**TUULA HÖLTÄ**

LT, lastennefrologi  
HUS Helsingin yliopistollinen  
sairaala, Uusi lastensairaala

**HANNU JALANKO**

professori, lastennefrologi  
HUS Helsingin yliopistollinen  
sairaala, Uusi lastensairaala

## Nefroottinen oireyhtymä: milloin geneettiset tutkimukset ovat tarpeen?

- Nefroottisen oireyhtymän (NS) taustalla on epäyttenäinen ryhmä munuaissairauksia, joita esiintyy kaiken ikäisillä.
- Steroidihoitoon reagoiva nefroottinen oireyhtymä on lapsuuden yleisin munuaiskeräsen sairaus. Ennuste on hyvä.
- Lääkehoito tehoaa huonosti noin 20 %:lla potilaista. Heistä pienellä osalla oireyhtymän aiheuttaa geenivirhe.
- Geenitutkimuksia suositellaan muun muassa potilaille, joilla ensimmäinen sairausjako on todettu alle vuoden ikäisenä. Samoin, jos sairaus ei rajoitu munuusiin tai suunnitellaan munuaisensiirtoa.

Nefroottiseen oireyhtymään (NS) kuuluvat runsas valkuaisvirtsaaisuus, pienentynyt plasman albumiinipitoisuus, hyperlipidemia ja turvotukset sekä painon nousu. Oireyhtymän syynä voi olla akuutti tai krooninen munuaiskerästulehdus, vaskuliitti tai muu autoimmuunisairaus (1). Myös eräät infektiot, kuten HIV, toksoplasmoosi ja malaria altistavat oireyhtymän kehittymiselle (2).

Runsas proteinuria ja siihen liittyvä nefroottinen oireyhtymä on kuitenkin usein itsenäinen entiteetti. Lapsilla se on yleisin munuaiskerästen toimintaan liittyvä sairaus, ja ilmaantuvuudeksi on arvioitu 1–2/100 000 lasta (3). Lapsuusiän jälkeen oireyhtymä on harvinaisempi.

ti se estää plasman proteiinien siivilöitymisen ympäröivään virtsatilaan (kuvio 1). Suodattimen virheellinen rakenne tai vaurio aiheuttaa eriasteista valkuaisvirtsaaisuutta.

Proteinuriaa aiheuttavia geenivirheitä tunnetaan tällä hetkellä noin 60, ja uusia löytyy jatkuvasti lisää. Taulukossa 1 on lueteltu 10 keskeisintä geeniä, periytymistapa sekä geenivirheen kliiniset ilmentymät.

Milloin siis epäillä nefroottisen oireyhtymän olevan geneettistä alkuperää? Vinkkejä geenitutkimuksen aiheellisuudesta antavat muun muassa hoitovaste glukokortikoideille, potilaan ikä, munuaisen histologinen löydös sekä muut geneettiseen oireyhtymään viittaavat löydökset.

**Hoitovaste**

Noin 80 % lapsuusiän nefroosia potevista potilaista reagoi glukokortikoidihoitoon (steroidiherkkä nefroottinen oireyhtymä, SSNS). Monilla valkuaisvirtsaaisuusjaksot uusivat, mutta ne ovat kuitenkin aina steroidikuureilla hoidettavissa. Näillä lapsilla on kuvattu useiden geenien polymorfioita, mutta niiden merkitystä ei tunneta. Muiden kuin geneettisten tekijöiden katsotaan olevan merkityksellisempiä, eikä kliiniseen käyttöön soveltuvia geenitestejä ole toistaiseksi käytössä.

Jos hoitovastetta ei saada 2 kuukauden kuluessa, kyse on steroidiresistentistä taudinmuodosta (SRNS). Lapsilla sen osuus on 10–20 %, mutta aikuisilla suurempi (4,5). Vaste solunsalpaajahoitoille (kuten siklosporiinille tai anti-CD20-vasta-aineille) saattaa olla suotuisa. Steroidiresistenttiä taudinmuotoa sairastavilla geenitestien käyttöä on syytä harkita. Mitä huo-

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Honkanen E, Aaltonen S, Räisänen-Sokolowski A, Miettinen A. Glomerulonefriittien arvioitus on ratkeamassa. *Duodecim* 2012;128:1662–9.
- 2 Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr* 2016;12:149–58.
- 3 Filler G, Young E, Geier P ym. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003;42:1107–13.
- 4 Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019;34:195–210.

### Tauti diagnosoidaan usein virusinfektion yhteydessä.

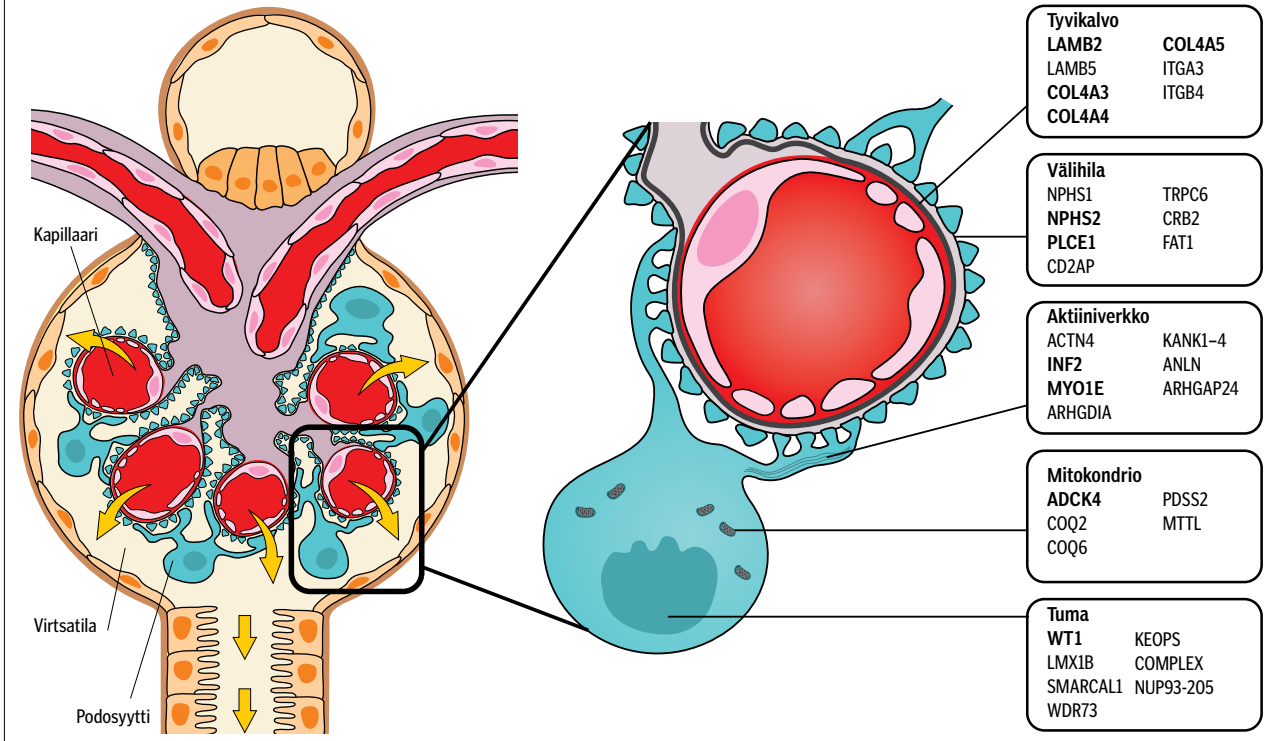
Syntymekanismi tunnetaan huonosti. Valtaosalla potilaista taudin uskotaan olevan monitekijäinen. Immunologisia mekanismeja pidetään ainakin osasyynä, sillä tauti diagnosoidaan usein virusinfektion yhteydessä ja suuri osa potilaista reagoi glukokortikoidiin ja muuhun solunsalpaajalääkitykseen.

Viimeksi kuluneiden parinkymmenen vuoden aikana on kuitenkin selvinnyt, että oireyhtymä voi myös olla seurausta virheistä munuaiskeräsen epiteelisolun (podosyytti) rakennetai säätelijäproteiinien geeneissä. Munuaiskeräsen kapillaarien seinämä muodostaa suodattimen, joka koostuu endoteelisolusta, tyvikalvosta ja epiteelisolujen jalkalisäkkeistä. Normaalis-

- 5 Santin S, Bullich G, Tazón-Vega B ym. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1139–48. doi: 10.2215/CJN.05260610
- 6 Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S ym. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1279–89. doi: 10.1681/ASN.2014050489

### Munuaiskeräsen ja sen kapillaarin poikkileikkaus

Nefroottisessa oireyhtymässä munuaiskeräsen kapillaarisen seinämän epiteelisolukerros (podosyytit) ja tyvikalvo "vuotavat" plasman proteiineja ympäröivään virtsatilaan. Syynä voi olla geneettinen virhe podosyytissä tai tyvikalvossa. Virheitä tunnetaan useita kymmeniä. Tärkeimmät niistä on kuviossa lihavoitu.



- Boyer O, Dorval G, Servais A. Hereditary Podocytopathies in Adults: The Next Generation. *Kidney Dis* 2017;3:50–6. doi: 10.1159/000477243
- Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS ym. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3055–65. doi: 10.1681/ASN.2016101121
- Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary Proteinuria Syndromes and Mechanisms of Proteinuria. *NEJM* 2006;354:1387–1401.
- Boyer O, Nevo F, Plaisier E ym. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med* 2011;365:2377–88. doi: 10.1056/NEJMoa1109122
- Lusco MA, Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Pierson Syndrome*. *Am J Kidney Dis* 2018;71:e3–e4. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.001

noppi vaste hoidoille, sitä perustellumpaa geenitestin tekeminen on. Tällöin geenivirheen löytymisen mahdollisuus on noin 10–20 %.

#### Potilaan ikä

Steroidiresistenttiä nefroottista oireyhtymää sairastavilla potilailla positiivisten geenilöydösten osuuden on todettu korreloivan käänteisesti ikään diagnosihetkellä (6). Laajassa kansainvälisessä aineistossa geenitutkimus tuotti positiivisen tuloksen 69 %:lla alle 3 kk:n iässä sairastuneista, 50 %:lla 4–12 kk:n iässä sairastuneista, 25 %:lla 1–6-vuotiaana sairastuneista, 18 %:lla 7–12-vuotiaana sairastuneista ja 10–20 %:lla yli 12-vuotiaana sairastuneista (6). Positiivisten geenilöydösten osuus vaihtelee maailmanlaajuisesti ollen suurempi kulttuureissa, joissa läheisten sukulaisten väliset avioliitot ovat yleisiä (6).

Pienillä lapsilla autosomissa peittyvästi periytyvät mutaatiot ovat yleisempiä, myöhäisessä teini-iässä ja aikuisuudessa taas vallitsevasti periytyvät mutaatiot. Teini-ikäisistä potilaista geenivirhe löytyy 10–25 %:lta ja aikuisista 12 %:lta (5,6).

Kaikki ikäryhmät huomioiden tärkein geneettinen syy oireyhtymään ovat podosiinia koodaavan NPHS2-geenin mutaatiot. Näissä tapauksissa taudinkuva on tyypillisesti hyvin erilainen eri genotyypeillä (7). Vaikeat mutaatiot aiheuttavat lapsuudessa käynnistyvän fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin (FSGS), mutta lievemmät aiheuttavat proteinurian vasta keski-iässä.

Vastasyntyneillä yleisimpiä (40 %) ovat nefriiniä koodaavan NPHS1-geenin mutaatiot, jotka aiheuttavat suomalaistyyppisen synnynnäisen

- 12 Funk SD, Lin M-H, Miner JH. Alport syndrome and Pierson syndrome: Diseases of glomerular basement membrane. *Matrix Biol* 2018;71-2:250-61. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.008
- 13 Lehnhardt A, Karnatz C, Ahlenstiel-Grünow T ym. Clinical and molecular characterization of Patients with heterozygous mutations in wilms tumor suppressor gene 1. *J Am Soc Nephrol* 2015;10:825-31.
- 14 Finsterer J, Scorza F. Renal manifestations of primary mitochondrial disorders (Review). *Biomedical Reports* 2017;6:487-94.
- 15 Myllykangas S, Koskenvuo JW, Alastalo TP. Uuden polven sekvensointimenetelmät geenidiagnostiikassa. *Duodecim* 2013;129:141-8.
- 16 Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ ym. Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1342-8.

**TAULUKKO 1.**

**Nefroottiseen oireyhtymään yleisimminkin liittyvät geenit**

| Geeni            | Viallinen proteiini                     | Periytyminen | Nefroosin ilmaantuminen | Fenotyyppi (histologia)  |
|------------------|---|--------------|-------------------------|--|
| <b>NPHS1</b>     | Nefriini                                | AR           | Ensimmäiset elinvuodet  | Suomalaistyyppinen synnynnäinen nefroosi, CNF<br>Osalla lapsuuden SRNS                       |
| <b>NPHS2</b>     | Podosiini                               | AR           | Kaiken ikäiset          | Tärkein SRNS:n aiheuttaja (FSGS)   |
| <b>NPHS3</b>     | Fosfolipaasi Cε1                        | AR           | Alle kouluikäiset       | CNS tai varhainen SRNS (DMS, FSGS)   |
| <b>LAMB2</b>     | Lamiini β2                              | AR           | Vastasyntyneet          | Isoloitu SRNS tai Piersonin oireyhtymä; pienikokoiset mustuiset                              |
| <b>WT1</b>       | Wilms tumor protein 1                   | AD           | < 6 kk:n ikäiset        | Denys-Drashin oireyhtymä; SRNS, genitaalien kehityshäiriö, XY-karyotyyppi ja Wilmsin kasvain |
|                  |   |              | Lapset                  | Frasierin oireyhtymä; NS, XY-karyotyyppi, naisen ulkoiset genitaalit, gonadoblastooma        |
|                  |   |              | Kaiken ikäiset          | Isoloitu SRNS (DMS)  |
| <b>INF2</b>      | Inverted Formin 2                       | AD           | Teini-ikäiset, aikuiset | Isoloitu SRNS tai Charcot-Marie-Toothin oireyhtymä; proteinuria ja lihasheikkous             |
| <b>TRCP6</b>     | Transient receptor potential channel C6 | AD           | Lapset, aikuiset        | SRNS (FSGS), voi myös aiheuttaa imeväisiä SRNS:n   |
| <b>SMAR-CAL1</b> | SMARCA -like protein                    | AR           | Lapset, aikuiset        | Schimke immuno-osseus dysplasia; SRNS, kasvuhäiriö ja immuunipuutos                          |
| <b>CO-L4A3-5</b> | Kollageeni 4 (3,4,5)                    | AR/AD        | Kaiken ikäiset          | Alportin oireyhtymä; hematuria, proteinuria, kuulovaurio, etenevä munuaisten vajaatoiminta   |
|                  |   |              | X-krom. Aikuiset        | SRNS (FSGS)  |

SRNS = steroidiresistentti nefroottinen oireyhtymä, CNS = synnynnäinen nefroottinen oireyhtymä, FSGS = fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi, DMS = diffuusi mesangiaalinen skleroosi, AD = autosomaalisesti dominantti, AR = autosomaalisesti resessiivinen

nefroosin (CNF). Suomessa NPHS1-mutaatiot ovat yliedustettuja: ne ovat syynä lähes kaikilla imeväisillä synnynnäiseen nefroottiseen oireyhtymään, toisin kuin muualla maailmassa. Ensimmäisen ikävuoden aikana muualla maailmassa suhteellisen yleisiä ovat myös LAMB2- ja PLCε1-geenin mutaatiot, mutta niiden merkitys vähenee nopeasti imeväisiä jälkeen (6). Myös vallitsevasti periytyvän WT1-geenin mutaatiot aiheuttavat oireyhtymän varhaislapsuudessa, kun taas INF2-geenin mutaatiot vasta aikuisuudessa (6).

**Munuaisten histologia**

Munuaisbiopsiaa käytetään diagnostiikan apuna potilailla, jotka eivät reagoi steroidihoitoon, ovat steroidihoidosta riippuvaisia tai joilla nefroosi uusii tiheästi. Steroidiresistentti nefrootti-

nen oireyhtymä voidaan luokitella koepalan histologisen löydöksen perusteella alaryhmiin. Suurimmalla osalla todetaan fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), osalla diffuusi mesangiaalinen skleroosi (DMS) ja vähemmistöllä minimaaliset muutokset (minimal change nephrotic syndrome, MCNS). Steroidiherkkää nefroottista oireyhtymää sairastavilla viimeksi mainittu on puolestaan tavallisin löydös (4). Perinteisesti on katsottu, että ennusteen kannalta löydöksistä suotuisin on MCNS-löydös ja epäsuotuisimmat FSGS- ja DMS-löydökset (8).

Viime vuosina tehty tärkeä havainto on, ettei histologian avulla voida päätellä, onko kyse geneettisestä vai muusta steroidiresistentistä oireyhtymästä. Riippuvuutta ei ole myöskään geenilöydösten ja histologian välillä, sillä saman

histologisen löydöksen voi aiheuttaa useampi geeni ja toisaalta tietyn geenin virhe voi aiheuttaa erilaisia histologisia muutoksia (4,5). Histologiasta ei näin ollen ole hyötyä taudin geenivirheen selvittelyssä, mutta se kertoo munuaisvaurion asteesta. Koepalan ottaminen onkin perusteltua hoidon ja ennusteen arvioimiseksi.

## *Mitä huonompi vaste hoidoille, sitä perustellumpaa geenitestin tekeminen on.*

### **Oireyhtymät**

Oireyhtymä rajoittuu valtaosalla potilaista munuaisiin. Mikäli munuaisen ulkopuolisia löydöksiä todetaan, geneettisen taudin mahdollisuus kasvaa huomattavasti. Tautiin voi liittyä erityisesti neurologisia, oftalmologisia ja urogenitaalisia oireita ja löydöksiä. Erityisen mielenkiintoista on, että yhden geenin mutaatiot voivat johtaa pelkkään munuaisongelmaan mutta myös monimuotoiseen oireyhtymään (9). Esimerkiksi aikuisiän nefrooseissa merkittävän INF2-geenin mutaatiot voivat aiheuttaa isoloidun nefroottisen oireyhtymän lisäksi Charcot-Marie-Toothin neuropatian, johon kuuluvat distaalisten lihasten heikkous ja atrofia sekä vaimentuneet jänneheijasteet (10). LAMB2-geenin mutaatiot puolestaan saavat aikaan varhain alkavan taudinmuodon ja osalla potilaista Piersonin oireyhtymän, jonka tyyppilöydös ovat pienikokoiset mustuaiset (11,12).

Munuaisten ja genitaalien kehitystä säätelevän transkriptiotekijä WT1:n dominantit mutaatiot taas voivat aiheuttaa isoloidun nefroottisen oireyhtymän tai Denys-Drashin oireyhtymän, johon kuuluu genitaalien kehityshäiriö ja Wilmsin kasvain. Nämä mutaatiot voivat aiheuttaa myös myöhemmin elämässä ilmenevän Frasierin oireyhtymän (13).

Tärkeä viime vuosina tehty havainto on, että munuaiskeräsen tyvikalvon kollageeni IV:n alpha 3, 4 ja 5 -ketjuja koodaavien geenien mutaatiot aiheuttavat Alportin oireyhtymän lisäksi FSGS-tyyppistä nefroottista oireyhtymää. Periytymismalli voi tällöin olla autosomaalisesti peittyvä, vallitseva tai X-kromosomiin kytkeytyvä. Nefroottinen oireyhtymä voi myös liittyä primääriin mitokondriosairauteen, erityisesti jos tähän liittyy enkefalopatiaa ja laktaattiasidoosia (14).

### **Geenitestit**

Geeniperäistä taudinmuotoa epäiltäessä voidaan potilaan 1–2 millilitran kokoverinäytteestä tehdä neljänlaisia geenianalyyseja. Yhteen geeniin kohdistetulla sekvensoinnilla voidaan osoittaa tunnetun mutaation olemassaolo tai sulkea se pois. Tämä tulee kyseeseen esimerkiksi suomalaistyyppistä synnynnäistä nefroosia epäiltäessä. NPHS1-geenin valtamutaatioiden (Fin-major ja Fin-minor) analyysit saadaan tutkittua vastasyntyneeltä muutamassa päivässä. Tutkimus voidaan tehdä myös, kun perheessä on todettu geenivirhe ja halutaan selvittää, kantaako potilas sitä.

Yleisempi lähestymistapa kuitenkin on pyrkiä analysoimaan samanaikaisesti useita kandidaattigeenejä (15). Tämä voidaan tehdä uuden sukupolven sekvensointimenetelmällä (NGS), jolla on mahdollista selvittää usean kymmenen ennalta määrätyn geenin mahdolliset mutaatiot ("nefroosipaneeli") 3–4 viikossa. Mikäli kandidaattigeenien tutkiminen ei tuota tulosta, voidaan tehdä koko genomien eksomiaalyysi (WES) tai viimeisenä mahdollisuutena genomianalyysi (WGS).

Uuden sukupolven sekvensointimenetelmään perustuvaa analytiikkaa on maassamme hyvin saatavilla, ja geenianalyysit ovat tulleet osaksi vaikeiden munuaissairauksien kliinisiä tutkimuksia. Kansainvälisissä potilasaineistoissa noin 20–30 %:lta steroidiresistenttiä taudinmuotoa sairastavista on NGS-menetelmällä löydetty sairauden aiheuttava geenivirhe (6,8).

Mikä merkitys geenilöydöksillä on nefroottista oireyhtymää sairastaville? Geenivirheen löytäminen varmentaa diagnoosin ja vähentää "turhaa" lääkkeiden käyttöä, sillä geenivirheen aiheuttama taudinmuoto reagoi hyvin harvoin immunosuppressiiviseen lääkitykseen. Toisaalta "lievien" mutaatioiden löytäminen puoltaa proteinuriaa vähentävän lääkityksen, ACE:n estäjien ja ATII:n salpaajien, käyttöä.

Steroidiresistentti nefroottinen oireyhtymä aiheuttaa monilla potilailla väistämättä vaikean munuaisten vajaatoiminnan ja tarpeen munuaisensiirrolle. Ongelmana kuitenkin on, että jos taudinmuoto ei ole geneettinen, sairaus usein uusiin siirteessä (n. 20–30 %:lla) (16). Geenivirheen aiheuttama taudinmuoto ei kuitenkaan tätä tee, ja niinpä sairauden osoittautuminen geneettiseksi on munuaisensiirron ennusteen kannalta hyvä uutinen.

#### SIDONNAISUUDET

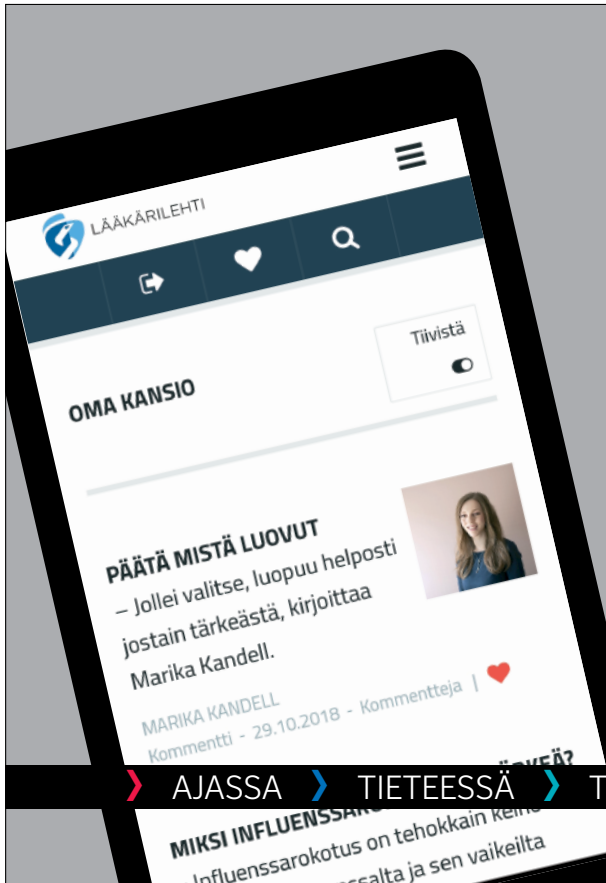
Tuula Hölttä ja Hannu Jalanko: Ei sidonnaisuuksia.

#### Lopuksi

Geenitestausta tulisi tehdä ensisijaisesti niille nefroottista oireyhtymää sairastaville potilaille, joilla geneettisen löydöksen todennäköisyys on merkittävä. Alle 1–2 vuoden ikäisillä geenivirheen löytymisen mahdollisuus on huomattava ja testaus näin ollen perusteltua. Geenianalyysi tulisi tehdä myös lapsille, joilla oireyhtymään liittyy neurologisia, oftalmologisia ja/tai urogenitaalisia oireita ja löydöksiä tai joiden perheessä on oireyhtymää sairastava henkilö. Sen sijaan hyvin steroidihoitoon reagoiville lapsille tai aikuisille geenianalyysiä ei toistaiseksi ole perusteltua tehdä.

[ENGLISH SUMMARY](#) | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english  
Nephrotic syndrome: when is genetic testing indicated?

Geenitestien löydökset ovat useimmiten negatiivisia myös steroidiresistenteillä potilailla. Vaikeahoitoista tautia sairastavilla, kaikenikäisillä potilailla testaaminen kuitenkin yleensä selkiyttää tilannetta ja on perusteltua etenkin ennen munuaisensiirtoa. ●



## Teimme sinulle oman kansion ❤️

Tähän artikkeliin pitää palata!  
Lääkärilehden verkkosivulla avuksi tulee sähköinen leikearkistosi Oma kansio.

Artikkelin saat talteen klikkaamalla artikkelisivun yläreunan harmaata sydäntä. Kansiossa olevat artikkelit näet joko yläpalkin sydän-symbolin kautta tai vierittämällä etusivua alaspäin Oma kansio -kohtaan.

Oma kansio on käytössäsi kaikilla laitteilla, kun olet kirjautunut sivulle Fimnet-tunnuksillasi.

**TUULA HÖLTTÄ**

M.D., specialist in paediatric nephrology  
New Children's Hospital, HUS  
Helsinki University Hospital

**HANNU JALANKO**

# Nephrotic syndrome: when is genetic testing indicated?

Nephrotic syndrome (NS) is defined as proteinuria, hypoalbuminaemia and oedema; it is caused by a heterogeneous group of glomerular diseases diagnosed at any age. Steroid sensitive NS is the most common childhood glomerular disease with favourable outcome. About 20% of cases of nephrotic syndrome are resistant to steroid treatment (SRNS) and about 20–30% of cases of SRNS are explained by a defect in genes regulating the structure and function of podocytes attached to the glomerular basement membrane. Genetic examination of podocyte genes is recommended for patients with a first NS episode diagnosed during the first year of life or in adolescence, for patients with NS associated with clear syndromic phenotype, for those with other family members with NS, for patients with NS which does not respond to steroids or other immunosuppressive treatment such as cyclosporine A, and for those requiring renal transplantation.