

:: Wrodzona nefropatia błoniasta związana z matczyną alloimmunizacją i obecnością przeciwciał przeciw neutralnej endopeptydazie

Orpha number: [ORPHA 69063](#)

Definicja choroby:

Wrodzona nefropatia błoniasta związana z matczyną alloimmunizacją przeciwko neutralnej endopeptydazie (CMNEPA-congenital membranous nephropathy due to maternal anti-neutral endopeptidase) jest chorobą kłębuszków nerkowych charakteryzującą się występowaniem tuż po urodzeniu ciężkiej niewydolności nerek i zespołu nerczycowego. Objawy te jednak bardzo szybko ustępują w pierwszych tygodniach życia.

Epidemiologia:

Schorzenie opisano u 15 niemowląt pochodzących z 5 rodzin mieszkających na terenie Portugalii, Holandii, Włoch, Niemiec i Maroka.

Opis kliniczny:

CMNEPA jest wrodzonym schorzeniem, które ujawnia się tuż po urodzeniu pod postacią zespołu nerczycowego lub ostrej niewydolności nerek przebiegającej z oligoanurią i białkomoczem lub obydwojema objawami jednocześnie. U 5 z opisanych dzieci stwierdzano jedynie niewielki, przemijający białkomocz. W ciągu pierwszych dni życia obserwuje się dodatkowo zespół zaburzeń oddychania i nadciśnienie. W niektórych przypadkach opisuje się pewne cechy dysmorfii pod postacią retrognacji, nisko osadzonych uszu oraz dużego ciemienia. U matek tych dzieci nie stwierdza się żadnych objawów ze strony nerek.

Etiologia:

CMNEPA jest spowodowana przez przechodzące przez łożysko przeciwciała (podklasy IgG1 i IgG4) przeciwko neutralnej endopeptydazie (NEP-neutral endopeptidase) występujące u kobiet, które posiadają mutacje powodujące terminację translacji w obrębie genu *MME* (*MME* gen kodujący białko NEP; 3q25.2). Efektem tych mutacji jest zahamowanie czynności genu *MME*. Brak białka NEP, w trakcie ciąży lub w następstwie poprzedniej ciąży, indukuje proces alloimmunizacji skierowany przeciwko antygenowi NEP odziedziczonemu przez płód od ojca. Przeciwciała przechodzą przez łożysko i wiążą się z białkiem NEP obecnym na płodowych podocytach, prowadząc w efekcie do uszkodzenia kłębuszków i białkomoczu.

Metody diagnostyczne:

Diagnoza opiera się na wynikach badań laboratoryjnych, które już w pierwszych dniach życia wykazują zwiększone stężenia kreatyniny, znaczny, charakterystyczny dla zespołu nerczycowego, białkomocz oraz hipalbuminemię. W surowicy dziecka można stwierdzić obecność przeciwciał anti-NEP w ciągu pierwszych tygodni życia, które później zanikają. Biopsja nerki wykazuje ciężką i nietypową postać nefropatii błoniastej, zapadanie się naczyń włosowatych kłębuszka z pogrubieniem ścian włóściwek i poszerzeniem przestrzeni Bowmana. Stwierdza się nasilony zanik cewek nerkowych i nasilone zmiany dotyczące międzykłębuszkowych tętnic i drobnych tętniczek. Badania immunofluorescencyjne wykazują obecność podnabłonkowych złogów immunoglobulin IgG w kłębuszkach. Badanie w mikroskopie elektronowym wykazuje liczne elektronowo gęste depozyty zawierające pierścieniowate twory



zlokalizowane w zewnętrznych przestrzeniach ścian naczyń kłębuszków oraz nasilony zanik rąbka szczoteczkowego.

Rozpoznanie różnicowe:

Zespół należy różnicować z innymi formami nefropatii błoniastych o wczesnym początku np. w przebiegu wrodzonych infekcji, takich jak kiła czy toksoplazmoza, jak również z noworodkową postacią tocznia rumieniowatego (zob to hasło).

Diagnostyka prenatalna:

W diagnostyce prenatalnej można wykorzystać badanie ultrasonograficzne, które od 34 tygodnia ciąży może wykazać małowodzie oraz obraz powiększonych nerek płodu. Niedobór białka NEP można wykazać u kobiet wykorzystując analizę fluorescencyjnej cytometrii przepływowej, która jest poprzedzona inkubacją granulocytów z przeciwciałami monoklonalnymi anti- NEP, lub techniką Western-blot w badaniu moczu z przeciwciałami anti-NEP. Określenie stężeń podklas IgG1 i IgG4 przeciwciał anti-NEP można wykonać u kobiet ciężarnych metodą ELISA.

Poradnictwo genetyczne:

Niedobór białka NEP dziedziczony jest w sposób autosomalny recesywny, penetracja choroby nerek u niemowląt jest różna, w zależności od ilości i jakości produkowanych w odpowiedzi immunologicznej u matki przeciwciał (podklasa IgG4 zwykle daje łagodniejsze objawy kliniczne niż podklasa IgG1) .

Postępowanie i leczenie:

Choroba jest nieuleczalna. Postępowanie jest głównie objawowe, polega na stosowaniu mechanicznej wentylacji w przypadku hipoksemii, podawaniu blokerów kanału wapniowego i beta-blokerów w celu leczenia nadciśnienia. Dożylne podawanie preparatów immunoglobulin i plazmafereza powinny być rozważane u matek z niedoborem NEP, u których stwierdza się narastające stężenia przeciwciał anti-NEP w podklasie IgG1.

Rokowanie:

U niemowląt obserwuje się szybkie ustępowanie objawów zarówno niewydolności nerek jak i zespołu nerczycowego, chociaż notowane są przypadki ciężkich postaci zespołu, które wymagają wielokrotnych dializ. Przetrwiała albuminuria również była opisywana w niektórych dzieci, jak również późniejszy rozwój ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek z białkomoczem w zakresie wartości charakterystycznych dla zespołu nerczycowego.

Data: marzec 2014

Recenzent-ekspert:

Dr Pierre Ronco

Aktualizacja: Marzec 2014

Tłumaczenie: Grudzień 2014

Streszczenie to zostało przetłumaczone dzięki wsparciu finansowemu UE „Development of the European portal of rare diseases and orphan drugs – Orphanet Europe”





Ten dokument jest prezentowany wyłącznie w celach informacyjnych. Zawarte w nim informacje w żadnym przypadku nie mogą zastąpić fachowej opieki medycznej wykwalifikowanych specjalistów i nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub leczenia.

