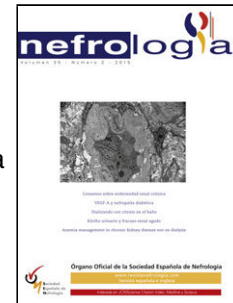


Journal Pre-proof



Estudio genético en adultos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Melissa Pilco-Terán Amir Shabaka Mónica Furlano Ana Tato Ribera
Isabel Galán Carrillo Eduardo Gutiérrez Roser Torra Gema
Fernández-Juárez, en representación del Grupo de Trabajo de
Enfermedades Renales Hereditarias (GTERH) y Grupo de Trabajo
de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de
Nefrología (GLOSEN)

PII: S0211-6995(24)00092-4

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2024.09.006>

Reference: NEFRO 1289

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 30 June 2024

Accepted Date: 23 September 2024

Please cite this article as: Pilco-Terán M, Shabaka A, Furlano M, Tato Ribera A, Galán Carrillo I, Gutiérrez E, Torra R, Fernández-Juárez G, Estudio genético en adultos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, *NEFROLOGÍA* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.09.006>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de Sociedad Española de Nefrología.

Título:

Estudio genético en adultos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Title:

Indications for genetic testing in adults with focal segmental glomerulosclerosis

Autores:

Melissa Pilco-Terán^{1*}, Amir Shabaka^{2*}, Mónica Furlano¹, Ana Tato Ribera³, Isabel Galán Carrillo⁴, Eduardo Gutiérrez⁵, Roser Torra¹, Gema Fernández-Juárez², en representación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias (GTERH) y Grupo de Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN)

Afiliaciones:

1. Unidad de enfermedades renales hereditarias, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert. Instituto de investigación biomédica Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona, escuela de Medicina.
2. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
3. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.
4. Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia.
5. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

*Estos autores han contribuido por igual.

Autor de correspondencia:

- Gema Fernández-Juárez.

Correo electrónico: gema.fernandezjuarez@salud.madrid.org

- Roser Torra.

Correo electrónico: rtorra@fundacio-puigvert.es

RESUMEN

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es un patrón histológico de lesión que deriva de diversos procesos patológicos que afectan a los podocitos, resultando en pérdida de selectividad del filtrado glomerular, proteinuria y desarrollando insuficiencia renal que progresa a enfermedad renal crónica terminal en un importante número de pacientes. La clasificación propuesta por las guías KDIGO en 2021 divide la GEFS en cuatro categorías: primaria, secundaria, genética y de causa no determinada, facilitando así su diagnóstico y manejo. Las causas hereditarias de GEFS presentan una variabilidad clínica significativa, complicando su identificación. El estudio genético es crucial para identificar GEFS de causa genética. La prevalencia de GEFS genética es significativa en niños y considerable en adultos, destacando la importancia del diagnóstico temprano para evitar tratamientos innecesarios y facilitar el consejo genético. Las técnicas de secuenciación masiva han revolucionado el diagnóstico genético, permitiendo la identificación de más de 60 genes responsables del daño podocitario. Este documento propone recomendaciones clínicas y patológicas para la realización de estudios genéticos en adultos con GEFS, subrayando la necesidad de una correcta clasificación para la planificación terapéutica adecuada y la mejora de los resultados en ensayos clínicos.

Palabras clave: Genetic, Focal Segmental Glomerulosclerosis, Indications.

ABSTRACT

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a histological pattern of injury that derives from various pathological processes that affect podocytes, resulting in loss of selectivity of the glomerular filtration membrane, proteinuria and the development of renal failure that progresses to end-stage kidney disease in a significant number of patients. The classification proposed by the 2021 KDIGO guidelines divides FSGS into four categories: primary, secondary, genetic, and FSGS of undetermined cause, thus facilitating its diagnosis and management. Genetic causes of FSGS present significant clinical variability, complicating their identification. Genetic testing is crucial to identify FSGS of genetic cause. The prevalence of genetic FSGS is significant in children and considerable in adults, highlighting the importance of early diagnosis to avoid unnecessary treatments and facilitate genetic counselling. Massive sequencing techniques have revolutionized genetic diagnosis, allowing the identification of more than 60 genes responsible for podocyte damage. This document proposes clinical recommendations for carrying out genetic studies in adults with FSGS, highlighting the need for a correct classification for adequate therapeutic planning and improvement of results in clinical trials.

Keywords: Genetic, Focal Segmental Glomerulosclerosis, Indications.

INTRODUCCIÓN

Se debe entender la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) como un patrón histológico, no como una enfermedad. Este patrón histológico es el resultado de una variedad de procesos patológicos; que comparten un daño común sobre los podocitos; supone la pérdida de la selectividad del filtrado glomerular y clínicamente se traduce en la aparición de proteinuria e insuficiencia renal a largo plazo¹. Histológicamente, la pérdida podocitaria supone la migración de células epiteliales de la cápsula de Bowman para intentar sustituir a los podocitos, sin embargo este intento de regeneración es ineficiente y produce esclerosis mesangial parcheada del penacho glomerular (segmentaria) que comienza en algunos glomérulos pero no en todos (focal)². Las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) para el manejo de las enfermedades glomerulares publicadas en 2021 proponen una nueva clasificación, etiopatogénica y dividida en cuatro categorías, que facilita el diagnóstico y abordaje terapéutico. Así tenemos formas primarias, secundarias, genéticas o de causa no determinada³. Los antecedentes familiares, personales y la forma de presentación clínica no siempre son suficientes para excluir una causa hereditaria. La presentación clínica de las GEFS de causa genética es extremadamente variable; con diferencias en la edad de debut, grado de proteinuria, y la forma de progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Inicialmente las formas genéticas fueron descritas con un comienzo en la edad infantil, asociadas principalmente a síndrome nefrótico resistente a corticoides. Sin embargo, en función de los criterios de selección, hasta un 30% de los casos de GEFS en adultos puede estar asociado a una causa genética⁴⁻⁸, por lo que sigue siendo un reto definir los criterios para realizar estudio genético. Las características clínicas e histológicas que parecen predecir mejor la etiología genética son: la ausencia de respuesta a las terapias inmunosupresoras, la presencia de microhematuria, la ausencia de fusión pedicelar difusa en la biopsia renal y mantener una albúmina sérica normal a pesar de desarrollar una proteinuria en rango nefrótico^{6,9,10},

aunque estas últimas dos características pueden modificarse según el momento del diagnóstico.

Está bien establecido que reconocer el diagnóstico de GEFS de causa genética es de vital importancia para los pacientes. Por una parte, el diagnóstico precoz evita exploraciones y exposición a tratamiento inmunosupresor innecesario, y permite además el diagnóstico de portadores asintomáticos; despistaje de patologías asociadas y facilita el consejo genético. A diferencia de las formas primarias de GEFS; la recidiva de la GEFS de causa genética en el trasplante renal no es un problema; pero sí es relevante en el desarrollo de otras patologías como anticuerpos anti-membrana basal glomerular que ocurre en el 2-3% de los pacientes portadores de un trasplante renal con síndrome de Alport ligado al cromosoma X¹¹. Finalmente, también permite realizar una selección adecuada de potenciales donantes renales vivos emparentados.

Una correcta clasificación de los pacientes según sus características clínicas e histológicas es fundamental para la toma de decisiones y la planificación de un adecuado esquema terapéutico. Desafortunadamente muchos ensayos clínicos han fracasado por incluir pacientes con distintas formas de GEFS sin una correcta estratificación.

En el presente documento proponemos unas recomendaciones basadas en criterios clínicos y anatomopatológicos, para la realización de estudio genético en pacientes adultos con GEFS.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA PRIMARIA

La etiología de la GEFS de causa inmunológica; clásicamente llamada “GEFS primaria”; aún no está del todo aclarada. En las últimas décadas se ha supuesto que está causada por un factor de permeabilidad circulante, que se especula que consiste en un grupo de citoquinas que alteran de forma brusca la función podocitaria, aumentando la permeabilidad de la membrana de filtración glomerular. Este grupo de citoquinas aún no ha sido definido, y existen varias moléculas que se han propuesto como posibles causantes de la enfermedad; entre estas se incluyen el factor 1 de citoquina similar a cardiotrofina (CLCF-1), el receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa

(suPAR por sus siglas en inglés), el anticuerpo anti-CD40, la apolipoproteína A1 y la forma soluble de proteína quinasa calcio/calmodulina-serina (CASK)¹². En los últimos años se ha identificado que una proporción de pacientes con enfermedad de cambios mínimos son causados por los anticuerpos antinefrina¹³, y en trabajos posteriores se ha confirmado su papel en la GEFS primaria especialmente en las formas recidivantes tras el trasplante¹⁴. Sin embargo, recientemente se ha identificado que solamente un 9% de los pacientes con GEFS primarias son causados por estos anticuerpos¹⁵, por lo que queda por esclarecer cuales son los agentes implicados en ese factor de permeabilidad que contribuye al resto de casos de GEFS.

La GEFS primaria se presenta de forma brusca y en forma de síndrome nefrótico completo (proteinuria ≥ 3.5 g/día, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema). Histológicamente en el microscopio óptico no existen características específicas que la distinguan de las otras formas de GEFS; en el microscopio electrónico destaca la presencia de una fusión pedicelar difusa que ocupa más del 80% de la superficie de la membrana glomerular y la diferencia de las formas secundarias, siendo un hallazgo determinante. En una serie de pacientes adultos y predominantemente blancos con GEFS primaria, la mediana de fusión pedicelar fue del 100 %¹⁶, sin embargo hay que tener en cuenta que varias formas hereditarias de GEFS pueden presentar también una fusión pedicelar difusa. Un análisis morfométrico del ancho de los pedicelos; que excluyó a los pacientes con formas hereditarias de GEFS; encontró pedicelos más amplios en pacientes con GEFS primaria en comparación con aquellos con GEFS secundaria. Una anchura pedicelar >1500 nm diferenciaba adecuadamente la GEFS primaria de la secundaria¹⁷. Hallazgos histológicos como la vacuolización de los podocitos y la transformación microvellositaria están relacionados con la cuantía de la proteinuria, y aunque inespecífico, es más frecuente visualizarlo en las formas primarias que en las secundarias¹⁸.

El tratamiento de la GEFS primaria es la inmunosupresión, y debido a su mal pronóstico en ausencia de tratamiento, se recomienda iniciar precozmente la terapia inmunosupresora en casos de GEFS que debutan como síndrome nefrótico completo¹⁹.

El tratamiento con glucocorticoides es la piedra angular actual del manejo de la GEFS primaria³. Sin embargo, esta recomendación se basa en estudios observacionales y no

existen estudios que hayan comparado la prednisona con placebo en el tratamiento de la GEFS primaria²⁰. Un pequeño ensayo clínico observó que la asociación de micofenolato a dosis más bajas de esteroides conseguía resultados similares con una dosis acumulada de esteroides menor²¹.

La respuesta a la terapia con corticoides es una característica definitoria de la GEFS primaria, que descartaría otras causas de GEFS, aunque en ocasiones la definición de la resistencia a glucocorticoides es difícil. Estudios recientes han llegado a demostrar una variante genética en hasta un 42% de los pacientes con resistencia a glucocorticoides²², por lo que la realización de un estudio genético estaría especialmente justificada en este grupo de pacientes para evitar el tratamiento innecesario con inmunosupresores.

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) son el tratamiento estándar para pacientes con contraindicaciones, intolerancia o resistencia a los glucocorticoides³. El mecanismo de acción de los glucocorticoides y los ICN en la GEFS primaria no está del todo claro, se presupone que estas terapias interfieren con los sitios celulares en los que se producen los supuestos factores de permeabilidad. Sin embargo, la información es un tanto ambigua sobre si el beneficio de los inmunosupresores depende únicamente de su efecto inmunosupresor o si se debe a un efecto local sobre la función de los podocitos y la estabilización de la sinaptopodina²³. Las diferentes series han descrito una tasa de respuesta a glucocorticoides y/o ICN en la GEFS en el 40-70% de los casos¹⁹; aunque esta proporción probablemente esté infraestimada debido a la inclusión de pacientes con formas secundarias o hereditarias dentro de estos estudios; y probablemente la tasa de respuesta a terapia inmunosupresora adecuado sea mayor en pacientes correctamente clasificados como GEFS primaria.

Una vez descartadas las causas genéticas y secundarias, la tasa de recurrencia de la GEFS primaria en el trasplante renal es de hasta un 80% en primeros trasplantes²⁴. La recurrencia precoz en el trasplante es el sello distintivo de la GEFS primaria. No se conoce aún cual es el mejor tratamiento para la GEFS recurrente en el trasplante. La plasmaféresis profiláctica no reduce el riesgo de recurrencia, aunque la plasmaféresis terapéutica se considera una buena opción de primera línea como terapia para eliminar los factores de permeabilidad, especialmente en recurrencias muy tempranas con

proteinuria severa²⁵. El tratamiento profiláctico con rituximab no ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de recurrencia²⁶.

GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL SECUNDARIA

La mayoría de las formas secundarias de GEFS son debidas a una mala adaptación entre la carga y la capacidad glomerular. El mecanismo patogénico es siempre común y consiste en el daño y pérdida podocitaria adaptativa secundaria al incremento de la demanda sobre los mismos (incapacidad para adaptarse al tamaño glomerular, isquemia debida a hipoperfusión). Esto puede ocurrir debido a circunstancias que reducen la masa renal como la baja masa nefronal al nacer, la nefropatía por reflujo, la displasia renal, o situaciones en la que existe un aumento en la tasa de filtración glomerular que sobrepasa la capacidad glomerular; como en la obesidad, la ingesta elevada de proteínas o el abuso de andrógenos²⁷⁻²⁹. Cualquier enfermedad glomerular o tubular crónica puede reducir la función total de la nefrona y provocar una GEFS maladaptativa que se superpone al trastorno primario³⁰.

La hiperfiltración y la hipertensión en el capilar glomerular representan el mayor mecanismo de tensión sobre el podocito. Los podocitos son extremadamente sensibles al “*shear stress*” generado por el incremento de la presión de filtración a través de las hendiduras y sobre su superficie apical^{31,32}.

La GEFS maladaptativa surge de los procesos descritos anteriormente que implican un aumento de la tasa de filtración glomerular de cada nefrona, lo que lleva a un círculo vicioso de hipertrofia glomerular, hipertrofia podocitaria, estrés podocitario y su depleción con la eventual formación de sinequias y un exceso de deposición de matriz extracelular dentro del glomérulo^{31,33}.

Las infecciones virales pueden inducir GEFS secundaria, ya sea por infección directa o por liberación de citoquinas inflamatorias que interactúan con los receptores de los podocitos. El VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), parvovirus B-19, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, coronavirus-2 asociado a síndrome respiratorio

agudo grave (SARS-CoV-2) o el virus del simio 40 (SV40) son algunos ejemplos de infecciones virales que pueden inducir estas lesiones^{1,34,35}.

Existen algunos fármacos que pueden inducir GEFS, como el interferón $-\alpha$, $-\beta$, o $-\gamma$, los bisfosfonatos intravenosos, las antraciclinas, el litio o los inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin). Estas lesiones suelen ser reversibles una vez suspendido el tratamiento^{28,35}.

No existe un patrón histológico típico en la GEFS secundaria, pero la glomerulomegalia es característica de aquellas formas adaptativas, la variante perihiliar (clasificación de Columbia) también suele ser característica en esta forma de GEFS en la que las sinequias están presentes predominantemente a nivel perihiliar³⁵. Las formas colapsantes son más habituales en casos secundarios a VIH o fármacos como los bisfosfonatos. En cambio, en todas las formas de GEFS secundaria la fusión pedicelar es parcheada, ocupando generalmente $<40\%$ de la superficie glomerular. La presencia de fusión pedicelar difusa elimina el mecanismo de maladaptación como causa de GEFS primaria^{18,35}.

La característica bioquímica que distingue a las formas secundarias es la presencia de albúmina sérica normal, a diferencia de la GEFS primaria que debuta con síndrome nefrótico. La presentación temporal de las manifestaciones clínicas puede tener también gran importancia para distinguir entre formas primarias y secundarias. Las formas primarias se suelen manifestar con un síndrome nefrótico de instauración brusca mientras que las formas secundarias; en concreto las maladaptativas; a menudo cursan con proteinuria progresiva. Estas formas no responden a la terapia inmunosupresora y el tratamiento se debe dirigir, en la medida de lo posible, a resolver la causa subyacente. El manejo se basa en medidas que disminuyen la hiperfiltración glomerular, la retirada del fármaco causante o el tratamiento de la infección causante. Lograr una respuesta completa después del tratamiento con bloqueo del sistema renina-angiotensina (BSRAA), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)³⁶ o tratamiento de la causa subyacente como la pérdida de peso en pacientes con obesidad, apoyaría el diagnóstico de GEFS secundaria^{18,37}. Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico en pacientes con GEFS en los que el tratamiento con sparsertan (bloqueante dual de la endotelina tipo

A y de la angiotensina II) redujo significativamente la proteinuria, sin que este efecto se tradujera en retrasar la progresión renal³⁸. Aunque este estudio fue diseñado para estudiar el efecto del sparsentan en pacientes con GEFS presuntamente primaria; el hecho de que la mediana de la proteinuria de los pacientes incluidos fue de rango subnefrótico (cociente proteínas-creatinina en orina de 3.1 g/g) con una albúmina sérica media normal (3.49 g/dl); indica que una amplia proporción de los pacientes estudiados no tenían GEFS primarias sino que más bien se trataban de formas secundarias o hereditarias de GEFS, por lo tanto indicando su utilidad como antiproteinúrico en el manejo de estos pacientes.

GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL SECUNDARIA DE CAUSA GENÉTICA.

La GEFS de causa genética o hereditaria es la menos frecuente, o quizás la menos diagnosticada. En los algoritmos actuales, el estudio genético no está establecido como parte del estudio inicial, por lo que en este documento queremos enfatizar que existen pacientes adultos en los cuales un estudio genético estaría indicado como primera evaluación ante la sospecha de GEFS al igual que la biopsia renal.

Las técnicas de secuenciación masiva han permitido identificar más de 60 genes responsables de daño podocitario. Los genes que codifican proteínas localizadas en el podocito, diafragma de hendidura y la membrana basal glomerular son los principales implicados en la GEFS de causa genética, siendo los más frecuentes los genes del colágeno tipo IV seguido de los genes relacionados con podocitopatías (*ACTN4*, *INF2*, *NPHS1*, *NPHS2*, *TRPC6*, *LMXB1*)^{8,39-41}. Una de las indicaciones para realizar estudio genético en pacientes adultos es la no respuesta a inmunosupresión, aunque existen algunos casos de GEFS genética que podrían responder a corticoides (*EMP2* o *PLCG2*)³⁹ y algunas formas también son respondedoras a ICN (*NPHS1*, *NPHS2*, *TRPC6*, *WT1*) debido a un efecto local sobre la función de los podocitos y la estabilización de la sinaptopodina²³, induciendo una reducción en la proteinuria, que puede ser etiquetada de remisión parcial⁴², pero en ningún caso de causa genética se alcanzará la remisión completa^{43,44}.

La prevalencia de la GEFS de causa genética es elevada en niños (20-30%)³⁹, la prevalencia en adultos varía desde alrededor del 22% en pacientes con historia familiar de enfermedad renal a 10% en aquellos sin antecedentes familiares o en cohortes inespecíficas^{8,40,45,46,41}. De ahí que el estudio genético se recomiende de forma general en pacientes con síndrome nefrótico de inicio temprano especialmente en las formas resistentes a esteroides. Sin embargo en población adulta, la recomendación es más compleja. Las guías KDIGO recomiendan hacer una valoración individual de cada caso para indicar estudio genético, considerando como características a tener en cuenta la coexistencia de cuadros sindrómicos o de antecedentes familiares. La presencia de historia familiar aumenta la probabilidad de que una mutación sea la responsable del daño podocitario; si bien en una serie recientemente publicada hasta el 55% de los casos con variantes genéticas no tenían antecedentes familiares evidentes²². Esta misma publicación ha desvelado que en pacientes con proteinuria de lenta progresión sin una causa secundaria evidente, se encontró una variante genética en el 33% de los casos estudiados. Este porcentaje fue incluso mayor cuando el paciente presentaba microhematuria persistente con hematíes dismórficos; circunstancia que nos debe hacer sospechar una enfermedad relacionada con el colágeno IV.

El microscopio electrónico no resulta de utilidad para diagnosticar o sospechar GEFS de etiología genética. Aquellas formas con síndrome nefrótico completo en el momento de la biopsia renal, mostrarán fusión pedicelar extensa mientras que aquellas sin síndrome nefrótico, mostrarán una fusión pedicelar solo parcial. Ocasionalmente, en GEFS asociada a mutaciones del colágeno IV, el microscopio electrónico muestra una membrana basal glomerular fina (<180 nm en niños y <250 nm en adultos)⁴⁷, dato que podría ser indicación de estudio genético.

Actualmente el método más usado para el diagnóstico genético es la secuenciación masiva. Estas técnicas permiten la secuenciación simultánea de los exones de un conjunto de genes, o de todos los exones (secuenciación de exoma) o del genoma completo. La técnica de Sanger actualmente se utiliza para secuenciar genes pequeños o para confirmar una variante identificada previamente por secuenciación masiva⁴⁸⁻⁵⁰. Los paneles de genes asociados a varias enfermedades han resultado ser útiles en

nefrología, por lo que son una buena herramienta cuando buscamos enfermedades sin un fenotipo específico como en el caso de la GEFS de causa genética^{51,52}.

INDICACIONES DE ESTUDIO GENÉTICO EN GEFS

De acuerdo con las situaciones de la práctica clínica habitual y a las dificultades que puede suponer en ciertos centros el acceso a la realización de estudios genéticos, hemos planteado el siguiente algoritmo de actuación: (Figura 1)

Aunque muchos de los genes causantes de GEFS dan lugar a una enfermedad con inicio en la infancia, el amplio espectro fenotípico no permite descartar estos genes como causante de una enfermedad de inicio en edad adulta. Por este motivo, los paneles de genes deben incluir todos los genes causantes de nefropatía glomerular.

Algunos genes causantes de otras enfermedades hereditarias como tubulopatías (*CLCN5*, *OCRL*), microangiopatía trombótica (*DKGE*, *CFH*), ciliopatías (*UMOD*, *NPHP4*)⁵³, enfermedad de depósito como la enfermedad de Fabry (*GLA*)³⁹ y genes causantes de CAKUT podrían presentarse con un patrón de GEFS en la biopsia⁵⁴.

La tabla 1 describe los genes que se han asociado a GEFS de causa genética y sus características clínicas. Se han dividido de acuerdo a si los pacientes presentan manifestaciones extrarrenales como parte de un cuadro sindrómico o si son causantes de GEFS como única manifestación, hasta la actualidad hay más de 60 genes asociados; sin embargo, tenemos que tener en cuenta que conforme avanza la investigación, se van descubriendo nuevos genes y que la GEFS puede ser debido a alteraciones del podocito, de la membrana basal glomerular y sus componentes; pero también puede ser la cicatriz de enfermedad renal de cualquier origen⁵⁴. (Tabla 1)

En la Tabla 2 resumimos las indicaciones de estudio genético en pacientes con GEFS. (Tabla 2)

Declaraciones de interés: ninguna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron*. 2020;144(9):413-427. doi:10.1159/000508099
2. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):502-517. doi:10.2215/CJN.05960616
3. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021
4. Gribouval O, Boyer O, Hummel A, et al. Identification of genetic causes for sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Kidney Int*. 2018;94(5):1013-1022. doi:10.1016/j.kint.2018.07.024
5. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):961-970. doi:10.1093/ndt/gfv325
6. Miao J, Pinto e Vairo F, Hogan MC, et al. Identification of Genetic Causes of Focal Segmental Glomerulosclerosis Increases With Proper Patient Selection. *Mayo Clin Proc*. Published online June 2021:S0025619621002275. doi:10.1016/j.mayocp.2021.01.037
7. Braunisch MC, Riedhammer KM, Herr PM, et al. Identification of disease-causing variants by comprehensive genetic testing with exome sequencing in adults with suspicion of hereditary FSGS. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(2):262-270. doi:10.1038/s41431-020-00719-3
8. Yao T, Udwan K, John R, et al. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):213-223. doi:10.2215/CJN.08750718
9. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, et al. Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139-1148. doi:10.2215/CJN.05260610
10. Lepori N, Zand L, Sethi S, Fernandez-Juarez G, Fervenza FC. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):179-190. doi:10.1093/ckj/sfx143
11. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2022;17(1):143-154. doi:10.2215/CJN.04230321
12. Königshausen E, Sellin L. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates. *BioMed Res Int*. 2016;2016:1-9. doi:10.1155/2016/3765608
13. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephritin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2022;33(1):238-252. doi:10.1681/ASN.2021060794
14. Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, et al. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephritin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney Int*. 2024;105(3):608-617. doi:10.1016/j.kint.2023.11.022
15. Hengel FE, Dehde S, Lassé M, et al. Autoantibodies Targeting Nephritin in Podocytopathies. *N Engl J Med*. Published online May 25, 2024:NEJMoa2314471. doi:10.1056/NEJMoa2314471
16. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, et al. The Incidence of Primary vs Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Clinicopathologic Study. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1772-1781. doi:10.1016/j.mayocp.2017.09.011
17. Deegens JJK, Dijkman HBPM, Borm GF, et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2008;74(12):1568-1576. doi:10.1038/ki.2008.413
18. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glasscock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2018;29(3):759-774. doi:10.1681/ASN.2017090958
19. Korbett SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012;23(11):1769-1776. doi:10.1681/ASN.2012040389
20. Hodson EM, Sinha A, Cooper TE. Interventions for focal segmental glomerulosclerosis in adults. Cochrane Kidney and Transplant Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(3). doi:10.1002/14651858.CD003233.pub3
21. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2008;23(6):1926-1930. doi:10.1093/ndt/gfm538
22. Tato AM, Carrera N, García-Murias M, et al. Genetic testing in focal segmental glomerulosclerosis: in whom and when? *Clin Kidney J*. 2023;16(11):2011-2022. doi:10.1093/ckj/sfad193
23. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008;14(9):931-938. doi:10.1038/nm.1857
24. Maas RJH, Deegens JJK, van den Brand JAAG, Cornelissen EAM, Wetzels JFM. A retrospective study of focal segmental glomerulosclerosis: clinical criteria can identify patients at high risk for recurrent disease after first renal transplantation. *BMC Nephrol*. 2013;14:47. doi:10.1186/1471-2369-14-47
25. Campise M, Favi E, Messa P. Clinical Outcomes of Prophylactic and Therapeutic Plasmapheresis in Adult Deceased-Donor Kidney Transplant Recipients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(4). doi:10.6002/ect.2018.0106

26. Auñón P, Polanco N, Pérez-Sáez MJ, et al. Pre-emptive rituximab in focal and segmental glomerulosclerosis patients at risk of recurrence after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* 2021;14(1):139-148. doi:10.1093/ckj/sfz120
27. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):502-517. doi:10.2215/CJN.05960616
28. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(2):76-87. doi:10.1038/nrneph.2014.216
29. D'Agati VD, Chagnac A, De Vries APJ, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(8):453-471. doi:10.1038/nrneph.2016.75
30. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and Significance of Nonprimary Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1989;13(6):443-456. doi:10.1016/S0272-6386(89)80001-0
31. Kriz W, Lemley KV. A Potential Role for Mechanical Forces in the Detachment of Podocytes and the Progression of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):258-269. doi:10.1681/ASN.2014030278
32. Kriz W, Lemley KV. Potential relevance of shear stress for slit diaphragm and podocyte function. *Kidney Int.* 2017;91(6):1283-1286. doi:10.1016/j.kint.2017.02.032
33. Cortinovis M, Perico N, Ruggenti P, Remuzzi A, Remuzzi G. Glomerular hyperfiltration. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(7):435-451. doi:10.1038/s41581-022-00559-y
34. Kudose S, Batal I, Santoriello D, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2020;31(9):1959-1968. doi:10.1681/ASN.2020060802
35. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2398-2411. doi:10.1056/NEJMra1106556
36. Yau K, Kuah R, Cherney DZI, Lam TKT. Obesity and the kidney: mechanistic links and therapeutic advances. *Nat Rev Endocrinol.* Published online February 13, 2024. doi:10.1038/s41574-024-00951-7
37. Praga M, Borstein B, Andres A, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1991;17(3):330-338. doi:10.1016/s0272-6386(12)80483-5
38. Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, et al. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2023;389(26):2436-2445. doi:10.1056/NEJMoa2308550
39. Sambharia M, Rastogi P, Thomas CP. Monogenic focal segmental glomerulosclerosis: A conceptual framework for identification and management of a heterogeneous disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022;190(3):377-398. doi:10.1002/AJMG.C.31990
40. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):961-970. doi:10.1093/ndt/gfv325
41. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, et al. Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: Analysis and recommendations. *J Med Genet.* 2017;54(12):795-804. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104811
42. Li R, Dong W, Chen Y, et al. Effect of cyclosporine A on focal segmental glomerulosclerosis caused by MYO1E mutation in a Chinese adult patient: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(4):e32683. doi:10.1097/MD.00000000000032683
43. Gubler MC. Nephrotic syndrome: Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(8):430-431. doi:10.1038/nrneph.2011.75
44. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: A clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):759-774. doi:10.1681/ASN.2017090958
45. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 2019;95(4):914-928. doi:10.1016/j.kint.2018.10.031
46. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(2):142-151. doi:10.1056/nejmoa1806891
47. Uzzo M, Moroni G, Ponticelli C. Thin Basement Membrane: An Underrated Cause of End-Stage Renal Disease. *Nephron.* 2023;147(7):383-391. doi:10.1159/000528243
48. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: Recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(2):239-254. doi:10.1093/ndt/gfab218
49. Ars E. Enfoque genético de las enfermedades renales hereditarias. *Nefrología al día.* Published 2021. <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfoque-genetico-enfermedades-renales-hereditarias-359>
50. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(2):83-104. doi:10.1038/nrneph.2017.167
51. Domingo-Gallego A, Pybus M, Bullich G, et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;(February):1-10. doi:10.1093/ndt/gfab019
52. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int.* 2018;94(2):363-371. doi:10.1016/j.kint.2018.02.027
53. Chun J, Wang M, Wilkins MS, et al. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease—Uromodulin Misclassified as Focal Segmental Glomerulosclerosis or Hereditary Glomerular Disease. *Kidney Int Rep.* 2020;5(4):519-529. doi:10.1016/j.ekir.2019.12.016

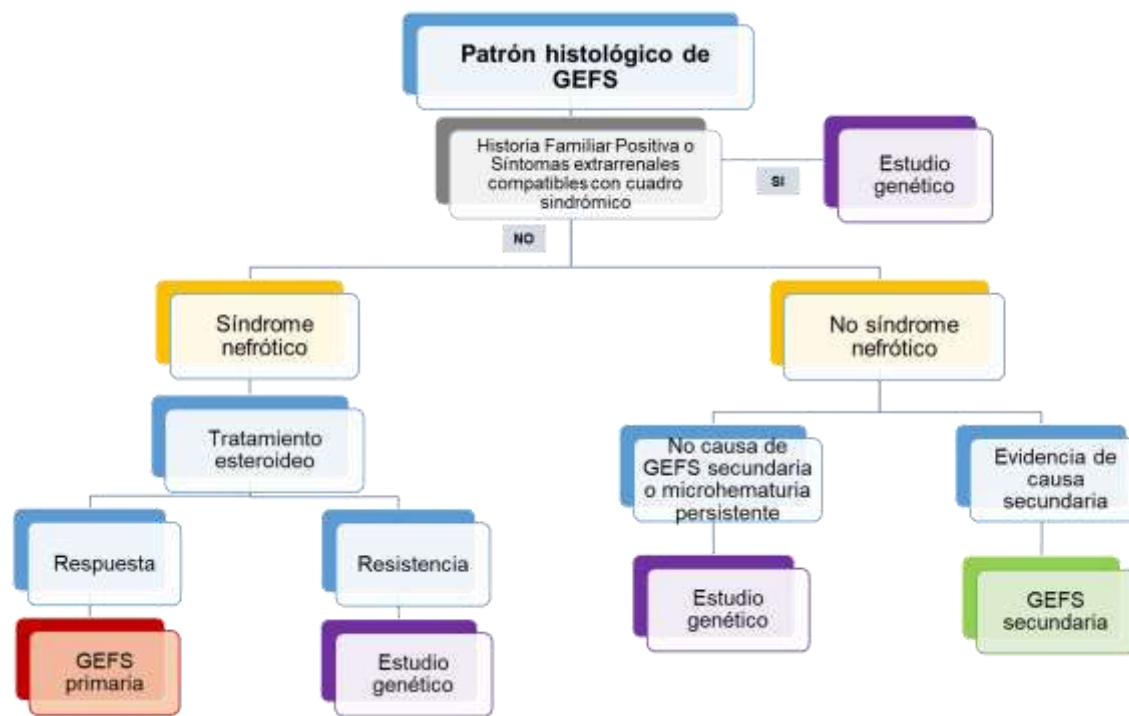
54. Mitrotti A, Giliberti M, Di Leo V, Di Bari I, Pontrelli P, Gesualdo L. Hidden genetics behind glomerular scars: an opportunity to understand the heterogeneity of focal segmental glomerulosclerosis? *Pediatr Nephrol*. Published online September 20, 2023. doi:10.1007/s00467-023-06046-1
55. Friedman DJ, Pollak MR. Apol1 nephropathy: From genetics to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(2):294-303. doi:10.2215/CJN.15161219
56. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 and Kidney Disease: From Genetics to Biology. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:323-342. doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034345
57. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE. Genetic testing in nephrotic syndrome - Challenges and opportunities. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(3):179-184. doi:10.1038/nrneph.2012.286
58. Gupta IR, Baldwin C, Auguste D, et al. ARHGDI1: A novel gene implicated in nephrotic syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(5):330-338. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101442
59. Gigante M, Pontrelli P, Montemurno E, et al. CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1858-1864. doi:10.1093/ndt/gfn712
60. Takano T, Bareke E, Takeda N, et al. Recessive mutation in CD2AP causes focal segmental glomerulosclerosis in humans and mice. *Kidney Int*. 2019;95(1):57-61. doi:10.1016/j.kint.2018.08.014
61. Savige J, Harraka P. Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (COL4A3–COL4A5) and Their Association With Other Kidney Conditions: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(6):857-864. doi:10.1053/j.ajkd.2021.04.017
62. Solanki KV, Hu Y, Moore BS, et al. The Phenotypic Spectrum of COL4A3 Heterozygotes. *Kidney Int Rep*. Published online 2023:2088-2099. doi:10.1016/j.ekir.2023.07.010
63. Drovandi S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, et al. Variation of the clinical spectrum and genotype-phenotype associations in Coenzyme Q10 deficiency associated glomerulopathy. *Kidney Int*. 2022;102(3):592-603. doi:10.1016/j.kint.2022.02.040
64. Allison SJ. The KANK family in podocyte function. 2015;11(May):79504. doi:10.1038/nrneph.2015.84
65. Gee HY, Zhang F, Ashraf S, et al. KANK deficiency leads to podocyte dysfunction and nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2375-2384. doi:10.1172/JCI79504
66. Solanki AK, Widmeier E, Arif E, et al. Mutations in KIRREL1, a slit diaphragm component, cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2019;96(4):883-889. doi:10.1016/j.kint.2019.06.016
67. Kaimori JY, Kikkawa Y, Motooka D, et al. A heterozygous LAMA5 variant may contribute to slowly progressive, vinculin-enhanced familial FSGS and pulmonary defects. *JCI Insight*. 2022;7(23). doi:10.1172/jci.insight.158378
68. Savige J, Harraka P. Pathogenic LAMA5 Variants and Kidney Disease. *Kidney360*. 2021;2(12):1876-1879. doi:10.34067/kid.0007312021
69. Thong KM, Xu Y, Cook J, et al. Cosegregation of focal segmental glomerulosclerosis in a family with familial partial lipodystrophy due to a mutation in LMNA. *Nephron - Clin Pract*. 2013;124(1-2):31-37. doi:10.1159/000354716
70. Bierzynska A, Soderquest K, Dean P, et al. MAGI2 mutations cause congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1614-1621. doi:10.1681/ASN.2016040387
71. Krendel M, Leh S, Garone ME, et al. Focal segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with Myo1E mutations: novel variants and histological phenotype analysis. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(2):439-449. doi:10.1007/s00467-022-05634-x
72. Li Q, Gulati A, Lemaire M, Nottoli T, Bale A, Tufro A. Rho-GTPase Activating Protein myosin MYO9A identified as a novel candidate gene for monogenic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2021;99(5):1102-1117. doi:10.1016/j.kint.2020.12.022
73. Kaukinen A, Kuusniemi AM, Lautenschlager I, Jalanko H. Glomerular endothelium in kidneys with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1224-1232. doi:10.1093/ndt/gfm799
74. Patrakka J, Kestilä M, Wartiovaara J, et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int*. 2000;58(3):972-980. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00254.x
75. Pollak MR. The genetic basis of FSGS and steroid-resistant nephrosis. *Semin Nephrol*. 2003;23(2):141-146. doi:10.1053/SNEP.2003.50014
76. Tonna SJ, Needham A, Polu K, et al. NPHS2 variation in focal and segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol*. 2008;9(1):13. doi:10.1186/1471-2369-9-13
77. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1279-1289. doi:10.1681/ASN.2014050489
78. Braun DA, Sadowski CE, Kohl S, et al. Mutations in nuclear pore genes NUP93, NUP205 and XPO5 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*. 2016;48(4):457-465. doi:10.1038/ng.3512
79. Braun DA, Lovric S, Schapiro D, et al. Mutations in multiple components of the nuclear pore complex cause nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2018;128(10):4313-4328. doi:10.1172/JCI98688
80. Cason RK, Williams A, Chryst-Stangl M, et al. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis in Siblings With Compound Heterozygous Variants in NUP93 Expand the Spectrum of Kidney Phenotypes Associated With Nucleoporin Gene Mutations. *Front Pediatr*. 2022;10(July):1-7. doi:10.3389/fped.2022.915174
81. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet*. 2006;38(12):1397-1405. doi:10.1038/ng1918

82. Marx D, Caillard S, Olagne J, et al. Atypical focal segmental glomerulosclerosis associated with a new PODXL nonsense variant. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(5):1-9. doi:10.1002/mgg3.1658
83. Ozaltin F, Ibsirlioglu T, Taskiran EZ, et al. Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011;89(1):139-147. doi:10.1016/j.ajhg.2011.05.026
84. Carney EF. SGPL1 mutations cause a novel SRNS syndrome. *Nat Publ Group.* Published online 2017:2017. doi:10.1038/nrneph.2017.19
85. Tastemel Ozturk T, Canpolat N, Saygili S, et al. A rare cause of nephrotic syndrome—sphingosine-1-phosphate lyase (SGPL1) deficiency: 6 cases and a review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):711-719. doi:10.1007/s00467-022-05656-5
86. Dorval G, Kuzmuk V, Gribouval O, et al. TBC1D8B Loss-of-Function Mutations Lead to X-Linked Nephrotic Syndrome via Defective Trafficking Pathways. *Am J Hum Genet.* 2019;104(2):348-355. doi:10.1016/j.ajhg.2018.12.016
87. Fang Z, Zhang C, Jin Y, et al. Adult-Onset Focal Segmental Glomerulosclerosis With Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome Caused by a Novel TBC1D8B Variant: A Case Report and Literature Review. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(2):240-244. doi:10.1053/j.ajkd.2022.06.012
88. Bullich G, Vargas I, Trujillano D, et al. Contribution of the *TTC21B* gene to glomerular and cystic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* Published online March 2, 2016:gfv453. doi:10.1093/ndt/gfv453
89. Cong EH, Bizet AA, Boyer O, et al. A Homozygous Missense Mutation in the Ciliary Gene *TTC21B* Causes Familial FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(11):2435-2443. doi:10.1681/ASN.2013101126
90. Harshman LA, Ng BG, Freeze HH, et al. Congenital nephrotic syndrome in an infant with ALG1-congenital disorder of glycosylation. *Pediatr Int.* 2016;58(8):785-788. doi:10.1111/ped.12988
91. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1279-1289. doi:10.1681/ASN.2014050489
92. Lipska-zi BS. Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Overview 1 . Clinical Characteristics of Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome 2 . Causes of Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *GeneReviews InternetReviews.* Published online 2022:1-15.
93. Boyer O, Mollet G, Dorval G. Neurological involvement in monogenic podocytopathies. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(11):3571-3583. doi:10.1007/s00467-020-04903-x
94. Park E, Ahn YH, Kang HG, et al. COQ6 Mutations in Children With Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis and Sensorineural Hearing Loss. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(1):139-144. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.040
95. Adutwum M, Hurst A, Mirzaa G, et al. Six new cases of CRB2-related syndrome and a review of clinical findings in 28 reported patients. *Clin Genet.* 2023;103(1):97-102. doi:10.1111/cge.14222
96. Yang J, Xu Y, Deng L, et al. CUBN gene mutations may cause focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in children. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):1-8. doi:10.1186/s12882-021-02654-x
97. Silva CAB, Moura-Neto JA, Reis MA dos, Neto OMM, Barreto FC. Renal Manifestations of Fabry Disease: A Narrative Review: <https://doi.org/10.1177/2054358120985627>. Published online January 19, 2021. doi:10.1177/2054358120985627
98. Boyer O, Nevo F, Plaisier E, et al. INF2 Mutations in Charcot–Marie–Tooth Disease with Glomerulopathy. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2377-2388. doi:10.1056/nejmoa1109122
99. Rood IM, Deegens JKJ, Wetzels JFM. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):882-890. doi:10.1093/ndt/gfr771
100. AbuMaziad AS, Abusaleh R, Bhati S. Congenital nephrotic syndrome. *J Perinatol 2021 4112.* 2022;41(12):2704-2712. doi:10.1038/s41372-021-01279-0
101. Boyer O, Woerner S, Yang F, et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1216-1222. doi:10.1681/ASN.2013020171/-/DCSUPPLEMENTAL
102. Kopp JB. An expanding universe of FSGS genes and phenotypes: LMX1B mutations cause familial autosomal dominant FSGS lacking extrarenal manifestations. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1183-1185. doi:10.1681/ASN.2013060661
103. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1802-1813. doi:10.1093/ndt/gfv355
104. Singh N, Nainani N, Arora P, Venuto RC. CKD in MYH9-Related Disorders. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):732-740. doi:10.1053/j.ajkd.2009.06.023
105. Barua M, Stellacci E, Stella L, et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):1942-1953. doi:10.1681/ASN.2013070686
106. Hu R, Wen Y, Ye W, Zhang L, Si N, Zheng K. FSGS in Chinese twins with a de novo PAX2 mutation: a case report and review of the literature. *J Nephrol.* 2021;34(6):2155-2158. doi:10.1007/s40620-021-01055-5/METRICS
107. Vivante A, Chacham OS, Shril S, et al. Dominant PAX2 mutations may cause steroid-resistant nephrotic syndrome and FSGS in children. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(9):1607-1613. doi:10.1007/s00467-019-04256-0
108. López LC, Schuelke M, Quinzii CM, et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. *Am J Hum Genet.* 2006;79(6):1125-1129. doi:10.1086/510023
109. Lovric S, Goncalves S, Gee HY, et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. *J Clin Invest.* 2017;127(3):912-928. doi:10.1172/JCI89626

110. Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2017;127(3):942-953. doi:10.1172/JCI90171
111. Ahn YH, Park EJ, Kang HG, et al. Genotype–phenotype analysis of pediatric patients with WT1 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(1):81-89. doi:10.1007/s00467-016-3395-4
112. Chernin G, Vega-Warner V, Schoeb DS, et al. Genotype/phenotype correlation in nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1655-1662. doi:10.2215/CJN.09351209
113. Agarwal AK, Zhou XJ, Hall RK, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with mandibuloacral dysplasia owing to ZMPSTE24 deficiency. *J Investig Med*. 2006;54(4):208-213. doi:10.2310/6650.2006.05068
114. Hermle T, Schneider R, Schapiro D, et al. GAPVD1 and ANKFY1 Mutations Implicate RAB5 Regulation in Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(8):2123-2138. doi:10.1681/ASN.2017121312

Journal Pre-proof

Figura 1. Algoritmo propuesto para estudio genético en adultos con glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GEFS)



Journal Pre-proof

Tabla 1. Genes asociados a glomeruloesclerosis focal y segmentaria y sus características clínicas

GEN	LOCALIZACIÓN	INICIO HABITUAL	FENOTIPO	HERENCIA	MANIFESTACIONES EXTRARRENALES
<i>ACTN4</i> ^{39,41}	19q13.1	Adulto joven	GEFS, rara vez produce SN	AD	Ninguna
<i>ANLN</i> ^{39,41}	7p14	Infancia hasta adulto joven	GEFS, SNCR	AD	Ninguna
<i>APOL1</i> ^{155,56}	22q12.3	Individuos de raza negra	GEFS forma colapsante.	AR	Ninguna. NOTA: Existen dos variantes de riesgo: G1 que contiene dos aminoácidos (S342G y I384M) cerca de la terminación C de <i>APOL1</i> . G2 es una delección de dos aminoácidos (del388N389Y) que se produce en el mismo dominio funcional de <i>APOL1</i> que G1. Estos haplotipos de riesgo pueden intervenir en varias patologías en pacientes de raza negra, confieren mayor riesgo de nefropatía VIH, nefropatía hipertensiva, LES con características colapsantes, entre otras. La bibliografía indica incluso, que este riesgo se encuentra no sólo en individuos africanos o negros, sino también en individuos de grupos con una ascendencia africana reciente significativa, como los latinos.
<i>ARHGAP24</i> ^{39,57}	4q21	Adolescencia	GEFS	AD	Ninguna
<i>ARHGDI5</i> ⁵⁸	17q25.3	Congénito	Síndrome nefrótico congénito	AR	Ninguna, la histología puede presentar esclerosis mesangial difusa. (Raramente pueden causar: déficit intelectual, sordera neurosensorial, epilepsia y ceguera cortical)
<i>CD2AP</i> ^{59,60}	6p12	Infantil, adulto joven	GEFS, SNCR	AD/AR	Ninguna
<i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> ^{61,62}	2q36-37, 2q35-57	Adulto joven. La forma dominante puede manifestarse más tarde	GEFS, microhematuria dismórfica	AD/AR	Las formas AR pueden tener manifestaciones extrarrenales similar a las de <i>COL4A5</i>
<i>COQ8B</i> (previamente se conocía como <i>ADCK4</i>) ^{39,63}	19q13	Infantil, adolescencia hasta adulto joven	SNCR, GEFS	AR	Raras las manifestaciones extrarrenales, fenotipo más leve. Déficit de CoQ10
<i>EMP2</i> ⁶⁹	16p13.2	Infantil	SNCS	AR/AD	Se ha descrito en familias con SNCS
<i>KANK1</i> , <i>KANK2</i> , <i>KANK4</i> ^{64,65}	9p24.3, 19p13.2, 1p31.3	Pocos casos reportados, <3 años	SNCR	AR	Existen pocos casos, alguno de ellos presentó microhematuria, y algún paciente presentó dismorfia facial, cardiomiopatía.
<i>KIRREL1</i> ⁶⁶	1q23.1	Infancia hasta adolescencia	SNCR	AR	Ninguna
<i>LAMA5</i> ^{67,68}	20q13.2-q13.3	Infancia hasta adulto joven	GEFS, SNCR	AD	En ocasiones se ha descrito defectos pulmonares como deformidad bronquial y dilatación alveolar,
<i>LMNA</i> ⁶⁹	1q21.2-q1.3	Adulto joven	GEFS, SNCR	AD	Lipodistrofia familiar parcial
<i>MAGI2</i> ⁷⁰	7q11.23-q21.11	Congénito, infantil	Síndrome nefrótico congénito, SNCR, GEFS	AR	Ninguna
<i>MYO1E</i> (miosina-1E) ⁷¹	15q22.2	Primera infancia	SNCR, GEFS	AR	Ninguna
<i>MYO9A</i> (miosina 9-A) ⁷²	15q23	Adolescencia, adulto joven	GEFS	AD	Ninguna, pocos casos reportados
<i>NPHS1</i> (nefrina) ⁷³⁻⁷⁵	19q13.1	Congénito, neonatal, infantil	Síndrome nefrótico congénito	AR	Ninguna
<i>NPHS2</i> (podocina) ⁷⁵⁻⁷⁷	1q25	Congénito, hasta adulto joven	Síndrome nefrótico congénito, GEFS, SNCR	AR	Ninguna
NUCLEOPORINAS: <i>NUP93</i> , <i>NUP205</i> , <i>NUP85</i> , <i>NUP160</i> , <i>NUP107</i> , <i>NUP133</i> ⁷⁸⁻⁸⁰	16q13,7q33, 17q25, 11p11.2, 12q15, 1q42.13	Infancia hasta adolescencia	SNCR, GEFS	AR	Ninguna. Biopsia puede presentar esclerosis mesangial difusa <i>NUP93</i> se ha reportado que podría causar GEFS colapsante.
<i>PLCE1</i> ⁸¹	10q23.33	Infantil	SNCR, GEFS	AR	Ninguna, la anatomía patológica puede presentar esclerosis mesangial difusa.

<i>PODXL</i> ⁸²	7q32.3	Adulto joven	GEFS	AD	Ninguna
<i>PTPRO</i> conocido también como <i>GLEP P1</i> ⁸³	12p12.3	Infancia hasta adulto joven	SNCR, GEFS	AR	Ninguna
<i>SGPL1</i> ^{84,85}	10q22.1	Congénito, neonatal, se han reportado casos en adolescencia	SNCR	AR	Pocos casos reportados
<i>TBC1D8B</i> ^{86,87}	Xq22	Puede ir desde neonatal hasta adulto joven	GEFS, SNCR	LX	Ninguna
<i>TRPC6</i> ³⁹	11q22.	Adulto joven	GEFS, SNCR	AD	Ninguna
<i>TTC21B</i> ^{88,89}	2q24.3	Infancia hasta adolescencia	GEFS asociado a lesiones tubulointersticiales	AR/AD	Se ha reportado en algunos casos HTA y miopía
<i>XPO5</i> ⁷⁸	6p21.1	Similar a nucleoporinas	SNCR, GEFS	AR	Ninguna
<i>ALG1</i> ^{90,91}	16p13.3	Congénito	Síndrome nefrótico congénito	AR	Se asocia a trastornos en la glicosilación con microcefalia, retraso del desarrollo, distribución anormal de la grasa, estrabismo y anomalías de la coagulación.
<i>AVIL</i> ⁹²	12q14.1	Infantil	SN en los primeros tres años de vida, GEFS	AR	Se ha asociado a microcefalia, talla baja, distrofia retiniana, cataratas, sordera, retraso del desarrollo
<i>COL4A5</i> ^{61,93}	Xq22	Infantil, adulto joven	GEFS, microhematuria dismórfica	LX	*Manifestaciones oculares: Lenticono anterior, retinopatía (manchas retinianas), maculopatía. Manifestaciones auditivas: Hipoacusia neurosensorial para tonos altos
<i>COQ6</i> ⁹⁴	14q24.3	Neonatal, Infantil. Algún caso hasta adultez temprana	SNCR, GEFS	AR	Sordera neurosensorial. Algunos pacientes se pueden presentar con síntomas neurológicos como convulsiones, encefalopatía, dificultad en el desarrollo, ocasionalmente presentan retinopatía. Déficit de CoQ10.
<i>COQ2</i> ^{63,94}	4q21	Neonatal, Infantil. Algún caso hasta adultez temprana	SNCR, GEFS	AR	Pueden presentar retinopatía, miopía, fallo multiorgánico. Los síntomas neurológicos y del desarrollo intelectual suelen ser más frecuentes que en COQ2 y no se presenta con sordera neurosensorial. Déficit de CoQ10
<i>CRB2</i> ⁹⁵	9q33	Congénito, neonatal. La forma renal puede presentarse hasta infantil o adolescencia	Síndrome nefrótico congénito, SNCR, GEFS.	AR	Algunos pacientes presentan solo la forma renal pero otros pueden presentar niveles elevados de alfafetoproteína maternos, ventriculomegalia/hidrocefalia, en pocos pacientes se han descrito defectos cardíacos y oculares.
<i>CUBN</i> ⁹⁶	10p13	Infancia	GEFS excepcional, proteinuria no nefrótica	AR	Se han descrito casos de GEFS aislada. La CUBN también se ha asociado a otro síndrome (cuando está en homocigosis o heterocigosis compuesta); Síndrome de Imlerslund-Gräsbeck: malabsorción de vitamina B12 con anemia megaloblástica, retraso del crecimiento, infecciones recurrentes, alteraciones neurológicas, con o sin proteinuria y función renal normal
<i>EYA1</i> ¹⁸	8q13.3	Infancia, GEFS de inicio adulto (cuando es aislada)	GEFS, SNCR, Síndrome branquio-oto-renal	AD	Síndrome branquio-oto-renal: hipoacusia, malformaciones auriculares, restos del arco branquial y anomalías renales
<i>GLA</i> ^{54,97}	Xq22.1	Juventud	GEFS	XL	Enfermedad de Fabry
<i>INF2</i> ⁹⁸	14q32.33	Adolescencia, adulto joven.	GEFS, Charcot-Marie-Tooth (CMT)	AD	CMT: Neuropatía periférica sensorial-motora progresiva, debilidad muscular y atrofia llevando a incapacidad de caminar o agarrar objetos. Amiotrofia simétrica, deformidad en manos y pies (pie cavo, manos arqueadas).
<i>ITGA3</i> ⁹³	17q21	Congénito	Síndrome nefrótico congénito	AR	Epidermólisis bullosa, enfermedad pulmonar intersticial.
<i>ITGB4, CD151</i> ^{54,99}	17q25.1, 11p15.5	Congénito	Síndrome nefrótico congénito	AR	Epidermólisis bullosa, atresia pilórica y ocasionalmente aplasia cutis. Han estado asociada a SN congénito
<i>LAMB2</i> ^{39,93,100}	3p21	Congénito, neonatal, infantil.	SNCR, GEFS, Síndrome Pierson	AR	Síndrome Pierson: microcoria (estrechamiento extremo no reactivo de las pupilas) debido a la hipoplasia de los músculos ciliar y pupilar. Muchos pacientes mueren en la primera infancia, y los que sobreviven suelen presentar retraso del neurodesarrollo y pérdida visual.

<i>LMX1B</i> ^{101,102}	9q31.1	Desde infancia hasta adulto joven.	GEFS, Síndrome Uña-rótula	AD	Síndrome uña-rótula: Se presentan con rótula hipoplásica o ausente, uñas distróficas, displasia de codos y cuernos ilíacos. Glaucoma de ángulo abierto (Alrededor del 10% de pacientes con el síndrome)
<i>MTTL1</i> , <i>MTTL2</i> , <i>MTTY</i> ^{18,39,103}	MtDNA	Infancia, GEFS de inicio adulto (cuando es aislada)	GEFS	Mitocondrial	Síndrome MELAS: Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios de apoplejía. Se ha encontrado algún caso descrito con GEFS aislada
<i>MYH9</i> ¹⁰⁴	22q12	Adulto joven, a veces asociada la forma colapsante	GEFS	AD	Trombocitopenia con plaquetas gigantes, leucocitos con cuerpos de inclusión citoplasmática (Döhle-like bodies), sordera neurosensorial, cataratas a edad temprana. NOTA: Las manifestaciones hematológicas suelen estar ya presentes al nacimiento.
<i>PAX2</i> ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷	10q24	Adolescente, adulto joven	GEFS, Síndrome oculopapilar	AD	Síndrome oculopapilar cursa con anomalías de tipo CAKUT asociado a manifestaciones extrarrenales como del SNC, oculares, e hipoacusia neurosensorial.
<i>PDSS2</i> ¹⁰⁸	6q21	Congénito, neonatal	Síndrome nefrótico congénito	AR	Déficit CoQ10, fenotipo neurológico amplio que puede presentar desde miopatía, convulsiones, ataxia, dificultad con el desarrollo, hipotonía, neuropatía periférica, sordera neurosensorial, etc. Síndrome de Leigh: Retraso del crecimiento, ataxia y sordera neurosensorial
<i>SCARB2</i> ^{109,110}	4q21.1	Infancia tardía o adolescencia	SNCR, GEFS, Síndrome mioclonías de acción-insuficiencia renal	AR	Síndrome de mioclonías de acción-insuficiencia renal: Ocasiona una epilepsia mioclónica progresiva (EMP). Las manifestaciones renales muchas veces preceden la clínica neurológica y en ocasiones solo existe la presentación neurológica sin afectación renal. Depósitos C1q en biopsia renal
<i>SGPL1</i> ^{184,85}	10q22	Congénito, algún caso descrito hasta adolescencia	Síndrome nefrótico congénito, SNCR, GEFS.	AR	Ictiosis, insuficiencia suprarrenal, linfopenia y retraso del desarrollo neurológico. Pueden causar esclerosis mesangial difusa.
<i>SMARCAL1</i> ^{54,95}	2q35	Infantil, pero existen casos leves que se presentan hasta adultos	GEFS, SN	AR	Displasia espondiloepifisaria, inmunodeficiencia de células T. El 50% de pacientes puede presentar además hipotiroidismo, isquemia cerebral episódica pocos pacientes pueden tener insuficiencia de la médula ósea.
<i>WT1</i> ^{111,112}	11p13	Desde infancia hasta adolescencia	GEFS, Síndrome Frasier, Síndrome Denis-Drash	AD	Síndrome Frasier: Pseudohermafroditismo en varones o genitales ambiguos así como otras alteraciones genitales como hipospadias o criptorquidia, gonadoblastoma y raramente pueden presentar nefroblastoma o tumor de Wilms, amenorrea primaria. Síndrome Denis-Drash: Pseudohermafroditismo en varones, disgenesia gonadal, tumor de Wilms, ocasionalmente gonadoblastoma. Amenorrea primaria NOTA: En mujeres con cariotipo XX no hay anomalías de los órganos sexuales, podrían presentarse únicamente como SNCR en adolescencia.
<i>WDR73</i> ⁹³	15q25	Congénito, neonatal, infantil	SNCR, GEFS, Síndrome Galloway-Mowat	AR	Síndrome Galloway-Mowat: Manifestaciones neurológicas (microcefalia, retardo del crecimiento, hipotonía, ataxia, alteraciones del comportamiento). Alteraciones dismórficas faciales (micrognatia, paladar con arco alto, hipertelorismo, microftalmos, nariz en pico, orejas de implantación baja o caídas, fosas nasales antevertidas). Alteraciones musculoesqueléticas (escoliosis, pectus excavatum, aracnodactilia, clinodactilia, campilodactilia, caderas dislocadas, pulgar bífido, entre otras). Defectos del septo cardíaco o miocardiopatía dilatada. Otras: hipotiroidismo, hernia de hiato, maculas hiperpigmentadas, retraso del crecimiento intrauterino y
<i>WDR4</i> ⁹³	21q22				
<i>TP53RK</i> ⁹³	20q13.12				
<i>TPRKB</i> ⁹³	2p13.1				
<i>GON7</i> ⁹³	14q32.12				
<i>YRDC</i> ⁹³	1p34.3				
<i>NUP107</i> ⁹³	12q15				
<i>NUP133</i> ⁹³	1q42.13				
<i>OSGEP</i> ⁹³	14q11				
<i>LAGE3</i> ⁹³	Xq28			LX	

					oligohidramnios. NOTA: Existen genes del conjunto que se asocian a GEFS como única manifestación como los genes de nucleoporina.
<i>ZMPSTE24</i> ¹³	1p34.2	Desde infancia hasta adulto joven	GEFS	AR	Displasia mandibuloacral: anomalías esqueléticas como hipoplasia de la mandíbula y las clavículas y acroosteólisis. La enfermedad renal puede diagnosticarse más tardíamente

Otros genes que se han asociado a GEFS: *CLCN5, OCRL, UMOD, NPHP4, DKGE, CFH, EMP2, FAT1, PMM2, DCL1, EXT1, GATA3, MAFB, NXF5, ANKFY1, GAPVD1, MRXA5, CDK20, COG1, E2F3, DHTKD1, SLC35F1*^{54,99,114}.

Abreviaturas: SN: Síndrome nefrótico, SNCR: Síndrome nefrótico corticorresistente, SNCS: Síndrome nefrótico corticosensible; GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria; AR: Autosómica recesiva, AD: Autosómica dominante, LX: Ligado al X; mtDNA: DNA mitocondrial.

Colores: Verde GEFS como única manifestación, Naranja GEFS como parte de cuadro sindrómico o con manifestaciones extrarrenales.

Journal Pre-proof

Tabla 2. Indicaciones de estudio genético en adultos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria

INDICACIONES DE ESTUDIO GENÉTICO EN ADULTOS CON GEFS:

- 1. Pacientes con GEFS diagnosticada a cualquier edad y antecedentes familiares de ERC.**
- 2. Pacientes con GEFS y cuadros sindrómicos.**
- 3. Pacientes con GEFS y antecedentes familiares de consanguinidad.**
- 4. Pacientes con GEFS diagnosticada a cualquier edad y presencia de microhematuria persistente con hematíes dismórficos.**
- 5. Pacientes con GEFS y síndrome nefrótico corticorresistente**
- 6. Pacientes con GEFS y proteinuria de cualquier rango con albúmina normal; una vez descartada causa secundaria.**

Journal Pre-proof