

Peter Schwaderer  
Dr. med.

## **Krankheitsverlauf und Molekulargenetik bei sekundär steroidresistentem nephrotischen Syndrom (SSRNS).**

Geboren am 18.11.1980 in Heilbronn  
Staatsexamen am 10.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Schaefer

Bei einem kleinen Anteil der Patienten mit initial steroidsensiblen NS wird eine sekundäre Steroidresistenz, d.h. ausbleibende Remission nach 4 Wochen Standardrezidivtherapie bei vorheriger Steroidsensibilität beobachtet.

Bislang existieren nur wenige Arbeiten, die den Krankheitsverlauf dieser Patienten näher beschreiben. Das Ziel dieser Dissertation war es, Daten über Patienten mit SSRNS zu gewinnen und das Krankheitsbild anhand klinischer Punkte näher zu charakterisieren.

Insgesamt wurden die Verläufe von 14 Patienten retrospektiv analysiert und anschließend bei 8 Patienten ein Mutationsscreening des *NPHS2*-Gens durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Mutationen im *NPHS2*-Gen und dem SSRNS zu untersuchen. Rezessive Mutationen in diesem Gen sind für etwa 10-30% der sporadischen Fälle primärer Resistenz verantwortlich und eine Assoziation mit erhöhter Prädisposition zur Entwicklung einer sekundären Resistenz erscheint nicht unwahrscheinlich.

Der Beobachtungszeitraum unserer Patienten erstreckte sich von 5 Monaten bis über 31 Jahre, mit einem Median von 7,8 Jahren. Der Anteil der Patienten mit SSRNS an denen mit initialer Sensibilität betrug ca. 4%. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation des NS lag bei 5,1 Jahren, mit einem Median von 4 Jahren, wobei es bereits früh zu einem ersten Rezidiv kam. Die Ausbildung der sekundären Resistenz dauerte 4,6 Monate (Median) und entstand bei einigen Patienten bereits nach wenigen Rezidiven, wohingegen andere Patienten zuvor über 10 Rezidive zeigten.

Bei 13 der 14 Patienten liegen Ergebnisse aus Nierenbiopsien vor. 6 Patienten zeigten ausschließlich minimal-change-Läsionen. Weitere 7 Patienten wiesen fokale Sklerosen auf. 4 dieser 7 Patienten zeigten dabei einen Übergang von minimal-change hin zu fokalen Sklerosen, wobei sich dieser bei 2 Patienten noch vor Entstehung und bei 2 Patienten erst nach Ausbildung der sekundären Resistenz vollzog.

9 der 14 Patienten wurden mit Zytostatika, wie Cyclophosphamid oder Cyclosporin A, behandelt, wovon 8 Patienten im Beobachtungszeitraum in Remission gingen. 2 dieser 8 Patienten zeigten anschließend 8 bzw. 16 Rezidive, die alle wieder steroidsensibel waren. Eine weitere Patientin wurde unabhängig von der Therapie nach entstandener Resistenz wieder steroidsensibel und daraufhin ein zweites mal resistent.

Alle 14 Patienten behielten im jeweiligen Beobachtungszeitraum eine normale Nierenfunktion.

Die Diskussion der klinischen Daten verdeutlicht die Nähe des SSRNS zum SSNS. Patienten mit SSRNS sprechen sehr häufig auf eine Therapie mit Zytostatika an, wodurch sie entweder dauerhaft in Remission gehen oder anschließend wieder steroidsensibel Rezidive zeigen.

Ähnlich dem SSNS ist das SSRNS mit einer guten Langzeitprognose verbunden. Dies zeigte sich besonders, wenn zuvor ein Ansprechen auf Zytostatika zu beobachten war. Die Analyse bereits publizierter Studien ergab aber, dass ca. 23% der Patienten mit SSRNS im jeweiligen Beobachtungszeitraum eine eingeschränkte Nierenfunktion entwickelten. Unterschiedliche Therapieschemata bzw. ethnische Herkunft könnten diese Unterschiede erklären.

Die Nierenhistologie scheint im Gesamtzusammenhang von geringerer Bedeutung zu sein. Unsere Daten, sowie bereits veröffentlichte Daten in der Literatur zeigen, dass Patienten mit SSRNS neben minimalen Veränderungen auch fokale Sklerosen aufweisen können. Auch eine morphologische Transition zwischen den einzelnen Läsionen wurde beobachtet, wobei aber dieser Übergang wahrscheinlich nicht mit der Entstehung der Resistenz in Zusammenhang steht. Weiterhin wurde kein Zusammenhang zwischen der Nierenhistologie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion gefunden, weshalb über den Nutzen einer Biopsie im Falle eines SSRNS diskutiert werden müsste. Die Untersuchung des *NPHS2*-Gens bei 8 der 14 Patienten ergab in 7 Fällen unauffällige Mutationsbefunde. Bei einem Patienten wurde allerdings eine intronische Insertion entdeckt, die trotz ihrer Nähe zur Exon-Intron-Grenze als unauffällig für den Splicevorgang gewertet wurde. Allerdings wäre ein Zusammenhang zwischen dieser Sequenzvariante und der Restproteinurie des Patienten denkbar. Weiter wurden weder funktionelle Polymorphismen noch unklare Sequenzvarianten gefunden, die die Ausbildung einer sekundären Steroid-resistenz eventuell bedingen könnten. Somit ist das SSRNS höchstwahrscheinlich nicht mit Mutationen im *NPHS2*-Gen assoziiert.

Die Pathophysiologie des SSRNS ist bis heute unklar. Insgesamt scheint eine genetische Ursache aber eher unwahrscheinlich, womit immunologische Faktoren in den Vordergrund treten. Gegen eine genetische Ursache sprechen das wechselnde Ansprechen auf Steroide, die ausgebliebene Niereninsuffizienz unserer Patienten und das Fehlen familiärer Fälle. Weiter sprechen Patienten mit SSRNS häufig und gut auf Zytostatika an, was bei einem genetischen Hintergrund ebenfalls unwahrscheinlich wäre. Die direkte Sequenzierung des *NPHS2*-Gens stützt die These einer nicht-genetischen Ursache, wobei natürlich nicht ausgeschlossen ist, dass das SSRNS eventuell mit Mutationen anderen Genen assoziiert ist.

Zusammenfassend scheint das SSRNS eher dem SSNS als dem SRNS zu ähneln und folglich mit einer guten Langzeitprognose einherzugehen. Zusätzlich ist es wahrscheinlich nicht mit Mutationen im *NPHS2*-Gen assoziiert. Insgesamt kommen, nach Betrachtung des Gesamtzusammenhangs, für die Pathogenese des SSRNS eher immunologische als genetische Ursachen in Frage.