

Sindrom Nefrotik Monogenik: Pendekatan Klinis dan Diagnosis

Reza Fahlevi, Partini Pudjiastuti Trihono, Dina Muktiarti, Pustika Amalia Wahidiyat, Eka Laksmi Hidayati, Cut Nurul Hafifah
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Sindrom nefrotik merupakan penyakit ginjal yang sering ditemukan pada anak-anak, dengan insiden 1-3 per 100.000 anak di bawah usia 16 tahun. Sekitar 10-20% anak dengan sindrom nefrotik mengalami sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS), dan 10-30% dari kasus ini disebabkan oleh kelainan genetik. Pada SNRS monogenik, terdapat dua jenis yaitu sindromik (dengan gejala ekstra-renal) dan non-sindromik (tanpa gejala ekstra-renal). Penanganan SNRS memerlukan pendekatan klinis yang berbeda tergantung pada etiologi genetiknya. Pemeriksaan genetik, termasuk gen tunggal, panel multigen, dan genomik komprehensif, dapat mengidentifikasi varian patogenik, menetapkan diagnosis yang akurat, menyesuaikan terapi (termasuk penghentian terapi immunosupresan dan pemberian terapi yang lebih spesifik) konseling genetik, serta penanganan komprehensif terhadap manifestasi ekstra-renal terkait. Oleh karena itu, pendekatan klinis yang efektif harus didasarkan pada hasil pemeriksaan genetik untuk pengelolaan yang optimal dan konseling yang lebih tepat. **Sari Pediatri** 2024;26(3):189-96

Kata kunci: genetik, ginjal, monogenik, sindrom, nefrotik

Monogenic Nephrotic Syndrome: Clinical Approach and Diagnosis

Reza Fahlevi, Partini Pudjiastuti Trihono, Dina Muktiarti, Pustika Amalia Wahidiyat, Eka Laksmi Hidayati, Cut Nurul Hafifah

Nephrotic syndrome is a kidney disease commonly found in children, with an incidence of 1-3 per 100,000 children under the age of 16. Approximately 10-20% of children with nephrotic syndrome experience steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), and 10-30% of these cases are due to genetic abnormalities. In monogenic SRNS, there are two types: syndromic (with extra-renal symptoms) and non-syndromic (without extra-renal symptoms). Management of SRNS requires a different clinical approach depending on its genetic etiology. Genetic testing, including single-gene tests, multigene panels, and comprehensive genomic analyses, can identify pathogenic variants, establish an accurate diagnosis, adjust therapy (including discontinuing immunosuppressive therapy and providing more specific treatments), genetic counseling, and comprehensive management of related extra-renal manifestations. Therefore, an effective clinical approach must be based on the results of genetic testing for optimal management and more precise counseling. **Sari Pediatri** 2024;26(3):189-96

Keywords: genetic, renal, monogenic, syndrome, nephrotic

Alamat korespondensi: Reza Fahlevi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UI-RSCM Gedung Kiara Lantai 11, Jl. Diponegoro 71, Kec. Senen, Jakarta Pusat 10320. Email: fahlevi_mosa@yahoo.com

Sindrom nefrotik merupakan penyakit ginjal yang paling sering dijumpai pada anak dengan insidens 1-3 per 100.000 anak usia di bawah 16 tahun. Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS) merupakan salah satu klasifikasi klinis dari sindrom nefrotik. Sekitar 10-30% penyandang SNRS memiliki varian patogenik terkait dengan podosit (SNRS monogenik).¹ Pemeriksaan genetik pada penyandang SNRS dianjurkan karena berdampak secara langsung bagi pelayanan kesehatan jangka panjang, baik dari sisi ekonomi, pelayanan, penyandang dan keluarga, serta masyarakat. Namun, pemeriksaan genetik ini belum secara rutin dilakukan di negara-negara sedang berkembang, termasuk di Indonesia, karena kurangnya kesadaran, terbatasnya penelitian, terbatasnya akses untuk teknologi, dan dana yang rendah untuk pemeriksaan. Penyandang SNRS monogenik akan mendapatkan pendekatan terapi yang berbeda dibandingkan penyandang SNRS nonmonogenik.²⁻⁴

Sindrom Nefrotik Resistan Steroid (SNRS)

Sindrom nefrotik idiopatik (SNI) merupakan salah satu penyakit ginjal yang banyak dijumpai pada anak di dunia dan memiliki implikasi klinis yang besar di bidang nefrologi anak.¹ Kejadian sindrom nefrotik yang dilaporkan di Indonesia sebesar 6 per 100.000 anak per tahun pada usia di bawah 14 tahun.⁵ Sindrom nefrotik merupakan kumpulan manifestasi klinis dari penyakit glomerulus berupa proteinuria *nephrotic-range* dan hipoalbuminemia (serum albumin <30 g/L) atau edema jika pemeriksaan albumin serum tidak tersedia. Kurang lebih 85% penyandang sindrom nefrotik idiopatik (SNI) dapat mengalami remisi total dengan terapi steroid (prednison/prednisolon oral) dosis standard.¹

Penyandang SNI yang tidak mencapai remisi total dalam 4-6 minggu dikatakan sebagai sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS).¹ Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS) merupakan klasifikasi klinis sindrom nefrotik yang tidak mencapai remisi total sesudah 4 minggu pengobatan dengan prednison dosis penuh (2 mg/kgBB/hari).⁵ Apabila saat 4 minggu didapatkan remisi parsial maka terapi ini dilanjutkan selama 2 minggu berikutnya (hingga minggu ke-6) yang dikatakan sebagai periode konfirmasi untuk mengamati ada tidaknya remisi total.⁶

Jika remisi total terjadi dalam 6 minggu maka pasien didiagnosis sebagai sindrom nefrotik sensitif steroid respons lambat, namun jika tidak mengalami remisi total hingga minggu ke-6 maka didiagnosis sebagai SNRS.¹

Sindrom nefrotik resisten steroid (SNRS) diklasifikasikan menjadi SNRS primer dan sekunder. Anak dikatakan mengalami SNRS primer apabila tidak merespons terapi steroid awal dalam 4-6 minggu, sedangkan SNRS sekunder apabila awalnya merespons tapi kemudian tidak merespons terapi steroid.¹ Secara patofisiologi, penyebab genetik pada SNRS primer lebih tinggi sehingga terjadi resistensi steroid sejak awal. Sebaliknya, pada SNRS sekunder, proporsi penyebab imunologi lebih tinggi, dengan respons awal baik tetapi bisa menjadi resisten seiring waktu.^{2,7}

Berdasarkan respons terhadap *calcineurin inhibitor* (CNI), SNRS dapat dikategorikan sebagai respons CNI atau resisten CNI. Penyandang SNRS dikategorikan resisten CNI jika tidak mencapai remisi parsial dalam 6 bulan. Sementara, SNRS dengan *multidrug resistant* apabila penyandang SNRS tidak merespons dua jenis obat *steroid-sparing agent* dalam dosis standar setelah 12 bulan terapi.^{1,6}

Pada anak yang dicurigai mengalami SNRS, pemeriksaan biopsi ginjal dan genetik disarankan untuk diagnosis. Jika belum terdapat hasil pemeriksaan genetik/biopsi, sedangkan sindrom nefrotik tidak mengalami remisi maka dilakukan pengobatan menggunakan CNI. Jika CNI tidak tersedia, siklofosamid dapat dimulai. Alur tata laksana SN pada prinsipnya mengikuti panduan *International Pediatric Nephrology Association* (IPNA)¹ dan *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).⁶

Sindrom nefrotik resisten steroid monogenik

Sindrom nefrotik resisten steroid dapat disebabkan oleh perubahan genetik (monogenik) atau tidak (non-monogenik).⁸ Sindrom nefrotik resisten steroid monogenik terbagi menjadi sindromik (dengan gejala ekstra-renal) dan non-sindromik (tanpa gejala ekstra-renal).^{2,9} Angka kejadian SNRS monogenik mencapai 20-30% dari jumlah penyandang SNRS.¹⁰ Sebanyak 10-30% diantaranya mengalami gangguan genetik non-familial berupa mutasi pada gen terkait podosit.¹

Terapi pada SNRS monogenik memerlukan pendekatan berbeda dari terapi pada SNRS nonmonogenik. Penyandang SNRS monogenik tidak harus dilakukan biopsi ginjal, dapat dilakukan penurunan

hingga penghentian dosis immunosupresan lebih awal, diberikan terapi spesifik pada beberapa jenis varian patogenik (seperti koenzim Q10), dan dapat dilakukan konseling genetik yang lebih akurat, termasuk penjelasan mengenai prognosis (kejadian PGK lebih sering dijumpai pada SNRS monogenik) serta kemungkinan rekurensi yang lebih rendah sesudah dilakukan transplantasi ginjal (rekurensi pada monogenik lebih rendah).^{1,11-15} Manifestasi ekstra-renal lain terkait mutasi genetik yang ditemukan juga dapat diterapi secara lebih spesifik.¹

Kelainan Genetik

Kelainan genetik dapat terjadi pada berbagai tingkat, mulai dari tingkat kromosom, tingkat alel, hingga tingkat gen seperti pada sindrom nefrotik monogenik.^{1,16,17} Mutagenesis merupakan proses perubahan DNA organisme sehingga menimbulkan mutasi genetik. Mutasi atau varian adalah perubahan pada material genetik yang permanen dan diturunkan serta menyebabkan perubahan fungsi protein dan perubahan fenotip. Mutagenesis dapat terjadi secara spontan ataupun karena mutagen.¹⁸ Perbedaan yang terjadi menyebabkan polimorfisme dalam genetik melalui berbagai mekanisme, seperti insersi, delesi, translokasi, dan substitusi.¹⁹

Efek mutasi DNA terhadap sintesis dan fungsi protein sesuai dengan jenis mutasi yang terjadi. Terdapat beberapa macam tipe mutasi, seperti *silent*, *missense*, *nonsense* (ketiganya termasuk dalam mutasi titik), dan mutasi *frameshift*. Pada mutasi *silent*, tidak terdapat perubahan dalam sintesis dan fungsi protein. Sementara, pada mutasi *missense*, *nonsense*, dan *frameshift*, fungsi protein yang disintesis akan terganggu.²⁰⁻²³

Terdapat lima pola penurunan untuk gangguan *single-gene* yaitu autosomal dominan (AD), autosomal resesif (AR), *X-linked* dominan (XD), *X-linked* resesif (XR), dan mitokondrial. Autosomal dapat dialami oleh semua jenis kelamin tanpa kecenderungan jenis kelamin tertentu sementara *X-linked* dapat terjadi pada semua jenis kelamin dengan kecenderungan lebih tinggi pada laki-laki karena memiliki kromosom XY. Mitokondrial dapat menurun pada laki dan perempuan namun hanya diturunkan secara maternal tidak paternal.²⁴

Pemeriksaan Genetik pada SNRS

Pemeriksaan genetik pada SNRS penting untuk memprediksi gejala, menghentikan terapi, menentukan prognosis, merencanakan transplantasi, dan konseling genetik. Pemeriksaan ini juga membantu mendefinisikan genotip-fenotip dan menemukan gen baru terkait SNRS. Selain pada anak dengan SNRS, indikasi pemeriksaan genetik termasuk SN kongenital, riwayat keluarga, konsanguinitas, dan gejala ekstra-renal.²

Penegakan penyebab spesifik SNRS monogenik dapat dimulai dari anamnesis riwayat medis, riwayat keluarga, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan genetik. Pemeriksaan genetik molekuler terdiri atas pemeriksaan gen tunggal/Sanger *sequencing*, pemeriksaan panel multigen, dan pemeriksaan gen komprehensif.⁹ Pemeriksaan gen tunggal dipertimbangkan jika dari klinis dan riwayat keluarga sudah mengarahkan ke penyakit dengan gen tertentu yang paling mungkin terkait dengan sindrom genetik SNRS. Sementara, pemeriksaan panel multigen dapat menguji beberapa atau semua gen yang telah diketahui menyebabkan SNRS (Tabel 1 dan Tabel 2), pemeriksaan ini dianggap menjadi metode yang paling ekonomis dibanding pemeriksaan lain. Pemeriksaan gen komprehensif, terdiri dari pemeriksaan *whole exome sequencing* (WES) dan *whole genome sequencing* (WGS). Kedua pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang paling mahal, tetapi memungkinkan deteksi mutasi monogenik.^{4,9}

Faktor Prediktor Kelainan Genetik pada Anak dengan SNRS

Faktor risiko kelainan genetik pada anak dengan SNRS meliputi,

1. Usia: usia awitan SN yang lebih muda berisiko memiliki varian patogenik, terutama pada usia kurang dari 3 tahun. Ditemukan bahwa secara rerata, makin tua usia awitan SNRS, kejadian varian patogenik yang ditemukan makin mengalami penurunan.²⁵
2. Riwayat keluarga: riwayat keluarga dengan sindrom nefrotik juga merupakan faktor prediktor adanya varian patogenik pada penyandang SNRS. Beberapa studi sebelumnya menunjukkan bahwa penyandang SNRS dengan riwayat keluarga

SN memiliki risiko lebih tinggi memiliki varian patogenik dibandingkan dengan penyandang SNRS tanpa riwayat keluarga SN.²⁶⁻²⁸

3. Konsanguinitas: beberapa studi menyatakan bahwa penyandang SNRS dengan riwayat konsanguinitas memiliki risiko lebih tinggi memiliki varian patogenik. Hal ini dapat terjadi karena perkawinan dari keturunan yang sama meningkatkan risiko kelainan genetik dari orang tua yang karier.²⁸⁻²⁹
4. Sindrom nefrotik resisten steroid primer: kejadian varian patogenik ditemukan lebih tinggi pada SNRS primer dibandingkan SNRS sekunder. Pasien SNRS sekunder sebelumnya pernah mengalami remisi total dengan pemberian terapi inisial kemudian mengalami relaps kembali hingga menjadi SNRS. Hal ini memperlihatkan adanya respons awal yang baik, berbeda dengan karakteristik gangguan genetik yang cenderung menunjukkan keparahan sejak awal manifestasi.^{13,28}
5. Kelainan histopatologi: hasil biopsi ginjal kelainan minimal/*Minimal Change Disease* (MCD) menunjukkan kejadian varian patogenik yang lebih rendah dibandingkan dengan kelainan selain MCD, meskipun temuan ini ada yang tidak bersifat signifikan.^{13,28-29}
6. Resistensi CNI: adanya resistensi CNI merupakan salah satu faktor prediktor utama adanya varian patogenik pada SNRS. Beberapa studi sebelumnya menemukan bahwa penyandang SNRS resistensi CNI memiliki kemungkinan mengalami varian patogenik lebih tinggi daripada yang merespons dengan CNI. Pemberian CNI tidak memberikan respons yang baik pada SNRS monogenik karena kerusakan genetik menyebabkan podositopati yang tidak dapat diperbaiki oleh CNI.¹²⁻¹⁵
7. Penyakit ginjal kronik (PGK): progresivitas PGK pada anak dengan SNRS monogenik lebih tinggi dibandingkan SNRS nonmonogenik. Penyandang SNRS monogenik memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk menjadi PGTA.¹⁵

Gen yang Terlibat pada SNRS

Gen penyebab SNRS dibagi menjadi beberapa kelompok yaitu pensinyalan membran podosit (NPHS1, NPHS2, CD2AP, PTPRO/GLEPP1), regulasi jaringan aktin

foot process (ACTN4, INF2), dan interaksi *foot process* dengan membran basal glomerulus (LAMB2, ITGA3).³⁰ Beberapa gen terkait SNRS, baik sindromik maupun non-sindromik (Tabel 1), dengan di antaranya menjadi penyebab utama.^{1,2,9}

Pada pemeriksaan genetik, hasil *variance of uncertain significance* (VUS) menunjukkan bahwa mutasi belum dapat dipastikan patogenik atau jinak (*benign*). Hasil VUS tidak diperkenankan digunakan untuk keputusan klinis. Sebuah mutasi bisa dianggap jinak jika tidak menyebabkan gangguan pada keluarga dan pola pewarisan kompleks tidak ada.³¹

Studi Mengenai Pemeriksaan Genetik pada Anak dengan SNRS

Berbagai negara telah melakukan studi genetik pada anak dengan SNRS dengan menggunakan berbagai metode pemeriksaan genetik dan didapatkan perbedaan prevalensi antar studi-studi tersebut (Tabel 2). Terdapat perbedaan prevalensi dan pola mutasi genetik SNRS antara populasi lokasi penelitian.^{13,14,26-28,32-34}

Terdapat satu penelitian mengenai SNRS genetik di Indonesia yang melakukan pemeriksaan gen pada penyandang SNRS primer untuk melihat mutasi yang terjadi pada gen NPHS2. Gen tersebut cukup banyak ditemukan (20-30%) pada penyandang SNRS pada penelitian sebelumnya di Eropa dan Amerika. Pada penelitian di Indonesia didapatkan bahwa mutasi gen NPHS2, yakni mutasi NPHS2 412C→T dan 419delG terjadi pada 66% dan 78% pada penyandang SNRS primer. Hal tersebut diduga karena adanya perbedaan etnik dan lingkungan sehingga pola mutasi gen pun akan berbeda. Manifestasi klinis yang ditemukan tidak ada perbedaan yang signifikan antara penyandang SNRS primer dengan mutasi gen NPHS2 dengan yang tidak mengalami mutasi gen NPHS2.³⁵

Bermula dari negara Singapura, dikembangkan penelitian deskriptif mengenai varian patogenik dan implikasi klinisnya pada pasien SNRS di Asia Selatan dan Asia Tenggara. Penelitian *Deciphering Diversities: Renal Asian Genetics Network* (DRAGoN) ini memiliki 183 subjek dengan kecurigaan glomerulopati akibat genetik yang kemudian dilakukan analisis panel multigen dan didapatkan 14% mengalami varian patogenik dengan penyebab terbanyak oleh mutasi gen COL4A4 atau COL4A5 (9,5%).³⁶

Tabel 1. Gen yang terlibat pada SNRS^{1,9}

Gen	Pola penurunan	Sindrom/manifestasi klinis
ACTN4	AD	SNRS familial dan sporadik (biasanya pada dewasa)
ALG1	AR	<i>ALG1-congenital disorder of glycosylation</i>
ANKFY1	AR	SNRS pada anak
ANLN	AD	FSGS (terutama dewasa)
APOL1	Risk allele	Kerentanan FSGS dan ESRD meningkat pada ras Afrika, Amerika, Hispanik
ARHGAP24	AR	FSGS (terutama dewasa)
ARHGDI1	AR	Kejang dan kebutaan kortikal (OMIM 615244)
AVIL	AR	Mikrosefalus, perawakan pendek, distrofi retina, katarak, tuli, dan keterlambatan perkembangan (OMIM 618594)
CD151	AR	Lesi kulit bulosa pretibia, SNHL, stenosis duktus lakrimalis bilateral, distrofi kuku, talasemia minor (OMIM 609057)
CD2AP	AD/AR	FSGS/SRNS pada anak dan dewasa
CFH	AR	Glomerulonefritis membranoproliferatif tipe II dan SN
CLCN5	XR	Penyakit Dent ± FSGS ± Hiperkalsiuria ± Nefrolitiasis
COL4A3 2COL4A4 2COL4A5	XL AR/AD Digenic	Sindrom Alport
COQ2/COQ6COQ8B (ADCK4)	AR	Defisiensi koenzim Q10 primer: keterlibatan neurologis (ensefalomiopati, ataksia, kejang), keterlambatan perkembangan, gangguan kognitif, SNHL
COQ8B (ADCK4)	AR	SRNS pada anak dan dewasa
CRB2	AR	SRNS pada anak
CUBN	AR	Proteinuria rentang nefrotik intermiten ± dengan epilepsi
CRB2	AR	Ventrikulomegali awitan pranatal, kejang, kista kortikomeduler, defek jantung kongenital (OMIM 219730)
DGKE	AR	C3 glomerulopati
DLC1	AR	SSNS pada anak dan dewasa, SRNS
EMP2	AR	SNRS pada anak, SSNS
E2F3	AD	Disabilitas intelektual (delesi seluruh gen) (OMIM 600427)
FAT1	AR	Keterlibatan neurologis, penampakan disomorfik, mikrofthalmia kolobomatus, renal tubular ectasia, hematuria
FN1	AD?	Fibronectin glomerulopati
GAPVD1	AR	Onset sindrom nefrotik pada anak
INF2	AD	Neuropati perifer (atrofi dan kelemahan otot distal), SNHL, SNRS Familial dan Sporadik, FSGS terkait <i>Neuropati Charcot-Marie-Tooth</i>
ITGA3	AR	Epidermolisis bulosa, penyakit paru interstisial kongenital (OMIM 614748)
ITGB4	AR	Epidermolisis bulosa dengan atresia pilorus
ITSN1	AR	SNK/SNRS/SNSS (dengan MCD/FSGS pada biopsi)
KANK1	AR	SSNS
KANK2	AR	SSNS/SDNS±hematuria
KANK4	AR	SRNS+hematuria
KIRREL1	AR	SRNS
LAGE3	XL	Sindrom Galloway-Mowat (OMIM 301006)
LAMA5	AR	Sindrom nefrotik pada anak
LAMB2	AR	Sindrom Pierson (OMIM 609049)
LCAT	AR	Penyakit Norum

Gen	Pola penurunan	Sindrom/manifestasi klinis
LMNA	AD	Familial Partial Lipodystrophy (FPLD) + FSGS
LMX1B	AD	Sindrom Nail-Patella, FSGS tanpa keterlibatan ekstrarenal
MAFB	AD	Sindrom Duane
MAGI2	AR	± Kelainan neurologis (OMIM 617609)
MMACHC	AR	Kekurangan Cobalamin C (CblC), Mikroangiopati Trombosis dan Sindrom Nefrotik
MT-TL1	Mat	
MYH9	AD	Penyakit terkait MYH9
MYO1E	AR	SRNS Familial
NEU1	AR	Nephrosialidosis (sialidosis tipe II + SN anak)
NPHP4	AR	Nephronophthisis dengan FSGS dan proteinuria
NPHS1	AR	SNK (tipe Finnish) atau SNRS anak
NPHS2	AR	SNK, SNRS anak dan dewasa
NUP93	AR	SRNS pada anak
NUP107	AR	Sindrom Galloway-Mowat (OMIM 618348); SNRS pada anak
NUP85	AR	Disabilitas intelektual, perawakan pendek, hematuria mikroskopik (OMIM 618176)
NUP133	AR	SRNS pada anak
NUP160	AR	SRNS pada anak
NUP205	AR	Abnormalitas aorta
NXF5	XL	Kelainan blok jantung
OCRL	XR	Penyakit Dent, Sindrom Lowe, ± FSGS, ± proteinuria
OSGEP/TP53RK TPRKB/WDR73	AR	Sindrom Galloway-Mowat (OMIM PS251300)
PAX2	AD	Kelainan PAX2
PDSS2	AR	Defisiensi koenzim Q10 primer
PMM2	AR	<i>PMM2-congenital disorder of glycosylation</i>
PLCE1	AR	CNS atau SNRS anak
PODXL	AD	FSGS
PTPRO	AR	Sindrom nefrotik pada anak
SCARB2	AR	Gejala neurologis, neuropati sensorimotor perifer, SNHL, kardiomiopati dilatasi
SGPL1	AR	<i>Sphingosine phosphate lyase insufficiency syndrome</i>
SYNPO	AD	FSGS Sporadik (mutasi promotor)
SMARCAL1	AR	<i>Schimke immunosseous dysplasia</i>
TBC1D8B	XL	Onset SRNS dengan FSGS
TNS2	AR	SNSS/SDNS (dengan MCD/FSGS/DMS pada biopsi)
TPRKB	AR	Sindrom nefrotik dengan mikrosefali primer
TRPC6	AD	SNRS familial dan sporadik (terutama dewasa)
TTC21B	AR	FSGS dengan keterlibatan tubulointerstisial
WDR73	AR	<i>Galloway-Mowat syndrome</i>
WT1	AD	Kelainan WT1, SNK atau SNRS anak dan dewasa
XPO5	AR	SNRS pada anak
ZMPSTE24	AR	Displasia mandibulo-akral dengan FSGS

Ket: AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive; CNS = Congenital Nephrotic Syndrome; DMS = Diffuse Mesangial Sclerosis; ESRD = End-Stage Renal Disease; FSGS = focal segmental glomerulosclerosis; Mat = maternal; MCD: minimal changes disease; MELAS = Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes; OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man; SDNS = Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome; SNHL = Sensorineural Hearing Loss; SNK = Sindrom Nefrotik Kongenital; SNSS = Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid; SSP = susunan saraf pusat; XL = X-linked

Tabel 2. Studi genetik pada anak dengan SNRS

Penulis	Tahun publikasi	Lokasi	Jumlah subjek	Jumlah gen	Metode pemeriksaan gen	Prevalens
Li Y dkk ²⁶	2019	Cina: Xiangya, Hunan	38	18	<i>Genotyping</i>	15,8%
Landini S dkk ¹⁴	2020	Italia: Florence	64	298**	WES	57,0%
Nagano C dkk ²⁷	2020	Jepang: Kobe	230	60	NGS	30,0%
Nandlal L dkk ³⁷	2022	Afrika Selatan: Kwazulu	70	10	WES	39,0%
Jiao J dkk ¹³	2022	Cina multicenter: Chonging, Shenzhen, Cengdy	291	26	WES	42,2%
Sinha R dkk ³⁸	2022	India: Kolakata	77	61	NGS	25,0%
Sadowski CE dkk ³⁹	2015	Podonet 72 center	1783	27	Sanger + NGS	29,5%
Mason AE dkk ²⁸	2020	Inggris: Bristol-NHS data	271	70	NGS	29,9%

WES = *Whole exome sequencing*; NGS = *Next generation sequencing*

Kesimpulan

Sindrom nefrotik monogenik memerlukan pendekatan klinis dan diagnostik yang berbeda dibandingkan dengan sindrom nefrotik nonmonogenik. Sekitar 10-30% kasus SNRS disebabkan oleh varian genetik monogenik, yang dapat dikategorikan sebagai sindromik atau non-sindromik. Pemeriksaan genetik, termasuk gen tunggal, panel multigen, dan genomik komprehensif, dapat mengidentifikasi varian patogenik, menetapkan diagnosis yang akurat, menyesuaikan terapi (termasuk penghentian terapi immunosupresan dan pemberian terapi yang lebih spesifik) konseling genetik, serta penanganan komprehensif terhadap manifestasi ekstra-renal terkait. Oleh karena itu, pendekatan klinis yang efektif harus didasarkan pada hasil pemeriksaan genetik untuk pengelolaan yang optimal dan konseling yang lebih tepat.

Daftar pustaka

1. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, dkk. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1529-61.
2. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how?. *Pediatr Nephrol* 2019;34:195-210.
3. Ariani Y, Soeharso P, Sjarif DR. Genetics and genomic medicine in Indonesia. *Mol Genet Genomic Med* 2017;5:103-9.
4. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how?. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1802-13.
5. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO, penyunting. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Edisi ke-2. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2012.h.1-3.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021;100:1-276.
7. Pais P, Avner ED. Nephrotic syndrome. Dalam: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, penyunting. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-20. Philadelphia: Elsevier; 2016.h.2521-7.
8. Nourbaksh N, Mak RH. Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. *Pediatric Health Med Ther* 2017;8:29-37.
9. Lipska-Ziętkiewicz BS. Genetic steroid-resistant nephrotic syndrome overview. Dalam: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, dkk, penyunting. *GeneReviews*® (serial online). Seattle: University of Washington; 2021.h.1-15.
10. Park E. Genetic basis of steroid resistant nephrotic syndrome. *Child Kidney Dis* 2019;23:86-92.
11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, dkk. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Biomed Res Int* 2017;28:3055-65.
12. Büscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, dkk. Rapid response to cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:245-53.
13. Jiao J, Wang L, Ni F, Wang M, Feng S, Gao X, dkk. Whole exome sequencing of a multicenter cohort identifies genetic changes associated with clinical phenotypes in pediatric nephrotic syndrome. *Genes Dis* 2022;9:1662-73.

14. Landini S, Mazzinghi B, Becherucci F, Allinovi M, Provenzano A, Palazzo V, dkk. Reverse phenotyping after whole exome sequencing in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:89-100.
15. Bezdíčka M, Štolbová Š, Seeman T, Cinek O, Malina M, Šimánková N, dkk. Genetic diagnosis of steroid-resistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: A high proportion of causative variants in NUP93. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1347-63.
16. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. Dalam: StatPearls (Serial online). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2023. Diunduh pada 15 Mei 2023. Diunduh dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
17. Kay C, Collins JA, Wright GEB, Baine F, Miedzbrodzka Z, Aminkeng F, dkk. The molecular epidemiology of Huntington disease is related to intermediate allele frequency and haplotype in the general population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:346-57.
18. Zhang L, Vijg J. Somatic mutagenesis in mammals and its implications for human disease and aging. *Annu Rev Genet* 2018;52:397-419.
19. Cooper DN. Human gene mutation in pathology and evolution. *J Inher Metab Dis* 2002;25:157-82.
20. Durland J, Ahmadian-Moghadam H. Genetics, Mutagenesis. Dalam: StatPearls (serial online). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2023. Diunduh pada 15 Mei 2023. Diunduh dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560519/>
21. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, dkk. Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376:848-55.
22. McHugh DR, Steele MS, Valerio DM, Miron A, Mann RJ, FePage DF, dkk. A G542X cystic fibrosis mouse model for examining nonsense mutation directed therapies. *PLoS One* 2018;13:1-14.
23. Tabebordbar M, Zhu K, Cheng JKW, Chew WL, Widrick JJ, Yan WX, dkk. In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science* 2016;351:407-11.
24. Genetic Alliance and District of Columbia Department of Health. Understanding genetics: A district of Columbia guide for patients and health professionals. Washington (DC): Genetic Alliance; 2010. Diunduh dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132152/>
25. Trautmann A, Lipska-Ziętkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr* 2020; 8: 557. doi: 10.3389/fped.2020.00557.
26. Li Y, He Q, Wang Y, Dang X, Wu X, Li X. A Systematic analysis of major susceptible genes in childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2019;49:330-7.
27. Nagano C, Yamamura T, Horinouchi T, Aoto Y, Ishiko S, Sakakibara N, dkk. Comprehensive genetic diagnosis of Japanese patients with severe proteinuria. *Sci Rep* 2020;10:270.
28. Mason AE, Sen ES, Bierzynska A, Colby E, Afzal M, Dorval G, dkk. Response to first course of intensified immunosuppression in genetically stratified steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:983-94.
29. Warejko JK, Tan W, Daga A, Schapiro D, Lawson JA, Shril S, dkk. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:53-62.
30. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY. Genomic and clinical profiling of national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int* 2017;91:937-47.
31. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, dkk. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
32. Nandlal L, Winkler CA, Bhimma R, Cho S, Nelson GW, Haripershad S, dkk. Causal and putative pathogenic mutations identified in 39% of children with primary steroid-resistant nephrotic syndrome in South Africa. *Eur J Pediatr* 2022;181:3595-606.
33. Sinha R, Ray Chaudhury A, Sarkar S, Banarjee S, Pulai S, Dasgupta S, dkk. High incidence of COL4A genetic variants among a cohort of children with steroid-resistant nephrotic syndrome from Eastern India. *Kidney Int Rep* 2022;7:913-5.
34. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, dkk. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1279-89.
35. Rachmadi D, Hilmanto D, Idjradinata P, Sukadi A. Mutasi gen NPHS2 (412C→T, 419delG) dan manifestasi klinis sindrom nefrotik resisten steroid anak. *MKB* 2011;43:193-8.
36. Lu L, Yap YC, Nguyen DQ, Chan YH, Ng JL, Zhang TC, dkk. Multicenter study on the genetics of glomerular diseases among Southeast and South Asians: Deciphering Diversities - Renal Asian Genetics Network (DRAGoN). *Clin Genet* 2022;101:541-51.