

# Macrotrombocitopenia, disfunção renal e síndrome nefrótica em paciente jovem do sexo masculino: relato de caso de doença relacionada ao MYH9

Macrothrombocytopenia, renal dysfunction and nephrotic syndrome in a young male patient: a case report of MYH9-related disease

## Autores

Gabriela Sevigani<sup>1</sup>  
Giovana Memari Pavanelli<sup>1</sup>  
Sibele Sauzem Milano<sup>1</sup>  
Bianca Ramos Ferronato<sup>2</sup>  
Maria Aparecida Pachaly<sup>1</sup>  
Hae Il Cheong<sup>3</sup>  
Mauricio de Carvalho<sup>2</sup>  
Fellype Carvalho Barreto<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná, Departamento de Medicina Interna, Divisão de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Paraná, Hospital das Clínicas, Departamento de Medicina Interna, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>3</sup> Seoul National University, Children's Hospital, Department of Pediatrics, Seoul, Korea.

Data de submissão: 01/08/2017.

Data de aprovação: 18/08/2017.

## Correspondência para:

Fellype Carvalho Barreto.  
E-mail: fellype.barreto@ufpr.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-3879

## RESUMO

A doença relacionada ao *MYH9* é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no gene *MYH9* que codifica a cadeia pesada da miosina não muscular IIA no cromossomo 22q12. Ela é caracterizada por macrotrombocitopenia congênita, tendência a sangramento, perda auditiva e catarata. A nefropatia ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes. O presente artigo relata o caso de um paciente com doença relacionada ao *MYH9* portador de mutação missense *de novo* no exon 1 do gene *MYH9* [c.287C > T; p.Ser(TCG)96(TTG)Leu]. Com a exceção de catarata, o paciente apresentou todas as manifestações fenotípicas da doença. As alterações renais incluíram micro-hematúria, proteinúria nefrótica (até 7,5 g/24h) e perda rápida da função renal. O declínio anual da taxa de filtração glomerular foi de 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> durante cinco anos. Foi receitado bloqueio do sistema renina-angiotensina, a única terapia recomendada para retardar a progressão dessa nefropatia. Embora a doença relacionada ao *MYH9* seja uma causa rara de glomerulopatia e doença renal terminal, a conscientização sobre distúrbios genéticos renais raros é essencial para garantir o diagnóstico preciso e o manejo adequado dos pacientes com tal doença órfã.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crônica; Trombocitopenia; Síndrome Nefrótica; Doenças Genéticas Inatas; Doenças Raras.

## INTRODUÇÃO

A doença relacionada ao *MYH9* é um distúrbio genético de herança autossômica dominante causado por mutações do gene *MYH9*, que codifica a cadeia pesada da miosina não muscular IIA (NMMHC-IIA) no cromossomo 22q12. Cerca de 200 famílias afetadas foram descritas na

## ABSTRACT

*MYH9*-related disease is an autosomal dominant disorder caused by mutations of the *MYH9* gene, which encodes the non-muscle myosin heavy chain IIA on chromosome 22q12. It is characterized by congenital macrothrombocytopenia, bleeding tendency, hearing loss, and cataracts. Nephropathy occurs in approximately 30% of *MYH9*-related disease in a male patient carrier of a *de novo* missense mutation in exon 1 of the *MYH9* gene [c.287C > T; p.Ser(TCG)96(TTG)Leu]. He presented all phenotypic manifestations of the disease, but cataracts. Renal alterations were microhematuria, nephrotic-range proteinuria (up to 7.5 g/24h), and rapid loss of renal function. The decline per year of the glomerular filtration rate was 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> for five years. Blockade of the renin-angiotensin system, the only recommended therapy for slowing the progression of this nephropathy, was prescribed. Although *MYH9*-related disease is a rare cause of glomerulopathy and end-stage renal disease, awareness of rare genetic kidney disorders is essential to ensure accurate diagnosis and proper management of orphan disease patients.

**Keywords:** Renal Insufficiency, Chronic; Thrombocytopenia; Nephrotic Syndrome; Genetic Diseases, Inborn; Rare Diseases

literatura, indicando a baixa prevalência da patologia.

A doença relacionada ao *MYH9* é caracterizada pela presença de macrotrombocitopenia congênita, que eleva a tendência ao sangramento, juntamente com corpos de inclusão citoplasmática nos leucócitos (inclusões semelhantes aos corpos de Döhle), perda auditiva neurosensorial,



catarata e nefropatia. Esta última geralmente se apresenta em idade juvenil com proteinúria, às vezes causando síndrome nefrótica, com ou sem micro-hematúria. Geralmente progride para doença renal terminal (DRT).<sup>1</sup>

O presente artigo busca descrever o caso de um paciente jovem do sexo masculino com doença relacionada ao MYH9 que evoluiu com proteinúria nefrótica, micro-hematúria e perda rápida da função renal.

#### DESCRIÇÃO DO CASO

Um rapaz de 20 anos de idade vinha sendo acompanhado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná por conta de histórico de epistaxe, equimose e petéquias desde a infância. À primeira vista suspeitou-se da síndrome de Bernard-Soulier, uma vez que o paciente apresentava macrotrombocitopenia e tendência a sangramento. Aos 17 anos de idade, foram detectadas perda auditiva e hipertensão juntamente com insuficiência renal leve, micro-hematúria e proteinúria nefrótica. A biópsia renal não pôde ser realizada devido ao risco de sangramento (contagem de plaquetas: 7000/ $\mu$ L). Catarata foi excluída por avaliação oftalmológica. Devido à suspeita clínica de doença relacionada ao MYH9, foi realizada a genotipagem do paciente e de seus genitores. Foi detectada uma mutação missense *de novo* no exon 1 do gene *MYH9* [c.287C > T; p.Ser(TCG)96(TTG)Leu] (Figura 1). Os pais, o irmão e a irmã do paciente não apresentavam manifestações clínicas de doença relacionada ao MYH9. Foi iniciado tratamento com Enalapril (20 mg/dia) para fins de renoproteção. O paciente não aderiu ao tratamento e perdeu o acompanhamento. Dois anos depois, o paciente retornou

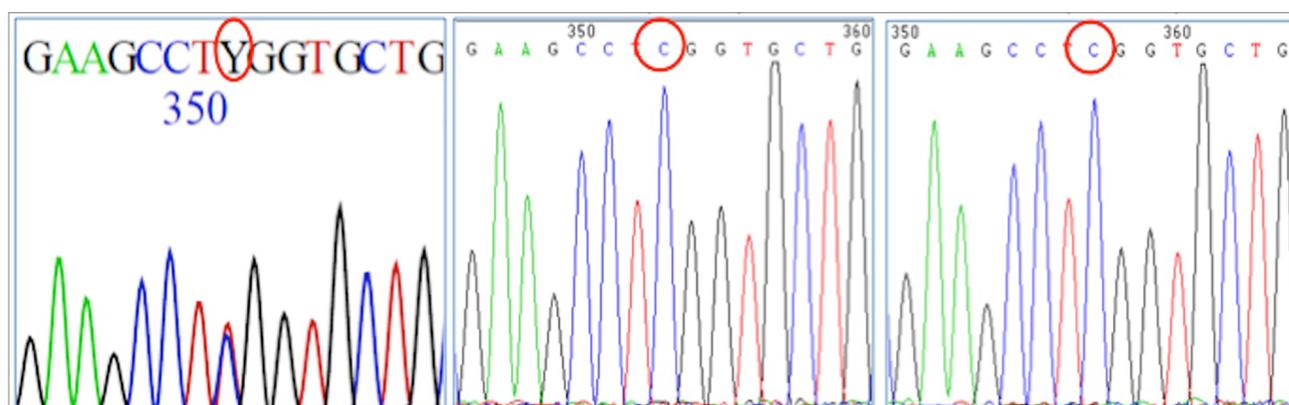
ao ambulatório com queixa de urina espumosa, edema periférico e hipertensão (160/120 mmHg). Os exames laboratoriais detectaram piora da função renal e proteinúria persistente. A Tabela 1 mostra a evolução dos parâmetros laboratoriais durante o seguimento.

#### DISCUSSÃO

A doença relacionada ao MYH9 é caracterizada por macrotrombocitopenia congênita associada a graus variáveis de perda auditiva neurosensorial, catarata pré-senil e doença renal. Nefropatia ocorre em cerca de 30% dos pacientes com doença relacionada ao MYH9 e apresenta evolução progressiva e grave. Geralmente se manifesta em idade juvenil com proteinúria, por vezes causando síndrome nefrótica, com ou sem micro-hematúria. Nosso paciente apresentou todas as manifestações clínicas da doença relacionada ao MYH9, com exceção da catarata. Na maioria dos pacientes, a nefropatia progride para DRT antes da quarta década de vida.<sup>1</sup>

Há uma correlação genótipo-fenótipo reconhecida na doença relacionada ao MYH9. Maior incidência e pior prognóstico de disfunção renal foram associados a mutações que afetam o domínio da cabeça da NMMHC-IIA, em relação a mutações no domínio da cauda.<sup>2</sup> A maioria dos pacientes com doença relacionada ao MYH9 apresenta herança autossômica dominante e cerca de 30% apresentam mutação *de novo*.<sup>1</sup> Nosso paciente apresentou uma mutação missense *de novo* no exon 1 do *MYH9* [c.287C > T; p.Ser(TCG)96(TTG)Leu] no domínio da cabeça. Até o momento, mais de 30 mutações nos 40 exons do gene *MYH9* foram detectadas, dentre elas a do nosso paciente.<sup>3</sup> Em concordância com a correlação genótipo-fenótipo, nosso paciente evoluiu com rápida

**Figura 1.** Teste molecular do caso índice e genitores; Nota: foi detectada mutação *de novo* heterozigótica c.287C > T no exon 1 do *MHY9* [p.Ser(TCG)96(TTG)Leu] (i). O pai (ii) e a mãe (iii) não apresentaram a mutação.



**TABELA 1** EVOLUÇÃO LABORATORIAL

Exames	Junho 2012	Março 2013	Junho 2015	Junho 2017
creatinina (mg/dL)	0,9	1,2	1,7	3,4
TFGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	126	88,4	57,2	24,4
ureia (mg/dL)	34	27	32	80
proteinúria (g/24h)	ND	7,5	5,5	5,7
albumina (g/dL)	3,4	3,1	3,5	3,1
colesterol (mg/dL)	185	205	249	241
plaquetas (n/μL)	4000	7000	6500	3000

Siglas: TFGe: taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI; ND não disponível.

deterioração da função renal. O declínio por ano da taxa de filtração glomerular foi de 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nos últimos cinco anos.

Por conta da sobreposição de manifestações clínicas, a doença relacionada ao MYH9 associada ao comprometimento renal foi considerado como uma variante da síndrome de Alport, designada como síndrome de Fechtner. Recentemente essas síndromes foram reconhecidas como distúrbios distintos. Elas podem ser diferenciadas pela presença de trombocitopenia, a marca característica da doença relacionada ao MYH9 e não traço típico da síndrome de Alport. Além disso, a última é causada por mutações nos genes *COL4A3*, *COL4A4*, e *COL4A5*, levando principalmente a alterações na membrana basal glomerular.<sup>4</sup> As características clínicas, juntamente com a presença de mutação patogênica no gene *MYH9*, possibilitaram um diagnóstico rápido e confiável de doença relacionada ao MYH9.

Em função do risco de sangramento, geralmente evita-se realizar biópsia renal na nefropatia por MYH9, reservando-se as exceções para os casos em que o diagnóstico diferencial se faz necessário. Os achados histopatológicos renais são variáveis e inespecíficos, passando por expansão ou proliferação mesangial e glomerulosclerose segmentar. A microscopia eletrônica comumente revela espessamento da membrana basal glomerular e fusão dos pedicelos.<sup>1</sup> A patogênese da nefropatia por MYH9 não é completamente compreendida. A NMMHC-IIA é um componente importante dos processos podocitários. Assim, a nefropatia por MYH9 pode resultar de alteração do citoesqueleto podocitário.<sup>5</sup>

O bloqueio do sistema renina-angiotensina pode ser eficaz na redução da proteinúria e no retardo da progressão da nefropatia por MYH9.<sup>6</sup> Contudo, uma vez que nosso paciente não aderiu ao tratamento, não pudemos avaliar a eficácia dessa estratégia.

Até onde sabemos, esse é o primeiro caso de nefropatia por MYH9 descrito no Brasil. As lições aprendidas com o caso precisam ser destacadas. Em caso de macrotrombocitopenia de diagnóstico duvidoso, a urinalise deve ser realizada e a proteinúria monitorada para possibilitar o bloqueio do sistema renina-angiotensina o quanto antes. A genotipagem é uma ferramenta valiosa para orientar o diagnóstico e o prognóstico. Finalmente, a conscientização em torno dos distúrbios genéticos renais raros é de essencial importância para garantir o diagnóstico preciso e o manejo adequado dos pacientes com doenças órfãs.

## AGRADECIMENTOS

O presente estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná e recebeu o apoio de uma bolsa (HI12C0014) do Projeto de P&D em Tecnologia da Saúde do Ministério da Saúde e Bem-Estar da República da Coreia.

## REFERÊNCIAS

- Oh T, Jung Seo H, Taek Lee K, Jo Kim H, Jun Kim H, Lee JH, et al. MYH9 nephropathy. *Kidney Res Clin Pract* 2015;34:53-6.
- Pecci A, Klersy C, Gresele P, Lee KJ, De Rocco D, Bozzi V, et al. MYH9-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2014;35:236-47.
- Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, Grünfeld JP, Gubler MC, Antignac C, et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:65-74.
- Savige J, Storey H, Il Cheong H, Gyung Kang H, Park E, Hilbert P, et al. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One* 2016;11:e0161802.
- Bostrom MA, Freedman BI. The spectrum of MYH9-associated Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1107-13.
- Pecci A, Granata A, Fiore CE, Balduini CL. Renin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH9 mutations (Fechtner-Epstein syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2690-2.