

## Aspectos clínicos da doença renal policística autossômica recessiva DRPAR

Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease

### Autores

Natasha Favoretto Dias<sup>1</sup>  
Vivian Lanzarini<sup>2</sup>  
Luiz Fernando Onuchic<sup>3</sup>  
Vera Hermina Kalika Koch<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP

<sup>2</sup>Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP

<sup>3</sup>Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP, Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular da FMUSP

<sup>4</sup>Departamento de Pediatria da FMUSP, Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança da FMUSP

Data da submissão: 31/05/2010

Data da aprovação: 04/07/2010

### Correspondência para:

Vera H. K. Koch.  
Unidade de Nefrologia Pediátrica - Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647. Cerqueira César – São Paulo – São Paulo  
CEP: 05403-900  
Tel: (11) 3069-8585. Fax: (11) 3069-8503  
E-mail: vkoch@terra.com.br

O referido estudo foi realizado na Unidade de Nefrologia Pediátrica, Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e -LIM/29 Disciplina de Nefrologia – HCFMUSP. Programa de Iniciação Científica do Instituto da Criança - Fundação Faculdade de Medicina.

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

### RESUMO

**Introdução:** A Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR) é uma causa importante de morbidade e mortalidade pediátricas, com um espectro variável de manifestações clínicas. **Métodos:** A apresentação e evolução clínica de 25 pacientes (Pts) foram analisadas através da revisão de prontuários, aplicando-se os formulários propostos por Guay-Woodford *et al.* As morbidades associadas à doença foram avaliadas quanto à frequência e à idade de manifestação. **Resultados:** A idade média de diagnóstico foi de 61,45 meses (0 a 336,5 meses), com distribuição similar entre os sexos (52% dos pts do sexo feminino). Houve histórico familiar da doença em 20% dos casos (5/25), com dois casos de consanguinidade. Na análise inicial, diagnosticou-se hipertensão arterial (HAS) em 56% dos Pts (14/25); doença renal crônica estágio  $\geq 2$  (DRC  $\geq 2$ ) em 24% (6/25); infecções do trato urinário (ITU) em 40% (10/25) e hipertensão portal (HP) em 32% dos casos (8/25). Das ultrassonografias abdominais iniciais, 80% demonstraram rins ecogênicos com cistos grosseiros e 64% detectaram fígado e vias biliares normais. Inibidores da ECA foram utilizados em 36% dos Pts, betabloqueadores em 20%, bloqueadores de canais de cálcio em 28% e diuréticos em 36% dos casos. Na análise final, após um tempo de acompanhamento médio de 152,2 meses (29,8 a 274,9 meses), HAS foi diagnosticada em 76% dos Pts, DRC  $\geq 2$  em 44%, ITU em 52% e HP em 68%. **Conclusão:** As altas morbidade e mortalidade associadas à DRPAR justificam a construção de um banco de dados internacional, visando ao estabelecimento de um tratamento de suporte precoce.

**Palavras-chave:** rim policístico autossômico recessivo; base de dados; processos patológicos.

[J Bras Nefrol 2010;32(3): 263-267 ]©Elsevier Editora Ltda.

### ABSTRACT

**Introduction:** Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD) is an important pediatric cause of morbidity and mortality, with a variable clinical spectrum. **Methods:** The clinical presentation and evolution of 25 patients (Pts) were analyzed by clinical record review, according to the forms proposed by Guay-Woodford *et al.* Morbidities associated with the disease were evaluated with respect to their frequencies and age of onset. **Results:** The median age at the diagnosis was 61.45 months (0 to 336.5 months), with similar gender distribution (52% of the patients were female). A family ARPKD history was found in 20% of the cases (5/25), two of them associated with consanguinity. On arrival, arterial hypertension (SAH) was diagnosed in 56% of the Pts (14/25); chronic kidney disease stage  $\geq 2$  (CKD  $\geq 2$ ) in 24% (6/25); urinary tract infection (UTI) in 40% (10/25); and portal hypertension (PH) in 32% of the cases (8/25). Eighty percent of the initial abdominal ultrasonograms detected echogenic kidneys with gross cysts and 64% demonstrated normal liver and biliary ducts. ACE inhibitors were used in 36% of the analyzed patients, beta-blockers in 20%, calcium channel blockers in 28%, and diuretics in 36% of them. In the final evaluation, after an average follow-up time of 152.2 months (29.8 to 274.9 months), SAH was detected in 76% of the cases, CKD $\geq 2$  in 44%, UTI in 52% and PH in 68%. **Conclusion:** The high morbidity and mortality associated with ARPKD justify the assembly of an international database, with the aim of establishing an early therapeutic support.

**Keywords:** autosomal recessive polycystic kidney; database; pathologic processes.

## INTRODUÇÃO

A doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) é uma forma frequentemente grave de doença renal cística pediátrica, que afeta os rins e o trato biliar. Sua incidência é estimada em aproximadamente 1:20.000 nascidos vivos, conforme sugerido pelas análises mais recentes de Zerres *et al.*<sup>1</sup>

Todas as formas típicas da DRPAR devem-se a mutações em um mesmo gene, *PKHD1* (*Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1*). Este locus foi mapeado no cromossomo 6p21.1-p12 em 1994/1995<sup>2,3</sup> e identificado por Onuchic *et al.* e Ward *et al.* em 2002.<sup>4,5</sup> O primeiro grupo de investigadores chegou a *PKHD1* por meio de clonagem posicional, enquanto no outro estudo os pesquisadores o atingiram através da caracterização do seu ortólogo, mutado no modelo de rato PCK. O gene *PKHD1* se estende por um segmento genômico de pelo menos 469 kb e é bastante complexo, compreendendo um número mínimo de 86 éxons. Seus éxons se arranjam em um complicado padrão de *splicing*, dando origem a um grande número de transcritos alternativos.<sup>4</sup>

*PKHD1* codifica uma proteína integral de membrana de 4.074 aminoácidos e função ainda pouco conhecida, denominada poliductina ou fibrocistina.<sup>4,5</sup> Entretanto, se muitos de seus transcritos alternativos forem traduzidos, as proteínas codificadas por esse gene deverão formar dois grupos: um compreendendo produtos com um domínio transmembrana, ligados à membrana, e outro incluindo proteínas sem esse domínio, portanto solúveis e possivelmente secretadas. O perfil de expressão da poliductina foi recentemente analisado por vários autores. No rim adulto humano, sua expressão foi detectada em túbulos coletores corticais e medulares e no ramo ascendente espesso da alça de Henle.<sup>6</sup> No nível subcelular, por sua vez, demonstrou-se a expressão de poliductina em axonema e corpo basal do cílio apical primário, mostrando que a mesma se trata de mais uma proteína envolvida na patogênese de uma doença renal policística expressa nessa organela.<sup>6</sup> Detectou-se também marcação positiva em membrana luminal e citoplasma de células de ducto coletor. Esses estudos incluíram ainda tecido renal embrionário de camundongo, demonstrando marcação específica nos ramos do broto ureteral.

A DRPAR pode ser diagnosticada intraútero, nos primeiros dias ou nos primeiros meses de vida, através da detecção de um aumento renal bilateral difuso ao ultrassom. Sua apresentação clínica, no entanto, é bastante variável, podendo ser identificada no período perinatal, infantil ou juvenil. Oligoidrâmnio é um

achado comum, devido ao baixo débito urinário fetal, e raramente é observado antes da 20ª semana de gestação. Como resultado do oligoidrâmnio, os fetos afetados desenvolvem sequência de Potter, um fenótipo que compreende hipoplasia pulmonar, fâcies característica e deformidades das extremidades. Do ponto de vista anatomopatológico, a DRPAR caracteriza-se por dilatação fusiforme dos túbulos coletores e pela tríade disgenética hepatoportal, caracterizada por hiperplasia de dutos biliares e fibrose hepática congênita.

A DRPAR é associada a prognóstico reservado, sendo que cerca de 30% dos neonatos acometidos morrem no período perinatal, em geral por insuficiência respiratória. Os casos menos graves sobrevivem e apresentam rins palpáveis bilateralmente, hipertensão arterial, déficit de concentração urinária, acidose metabólica decorrente de um defeito de acidificação distal, e insuficiência renal progressiva. O acometimento hepático é bastante variável, podendo ser assintomático ou apresentar evolução para hipertensão portal.

Bergmann *et al.* demonstraram que a maior parte das mutações são únicas dentro de uma família (*private mutations*), dificultando o estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo e tornando complexa a elaboração de um teste direto para diagnóstico molecular.<sup>7</sup> As correlações genótipo-fenótipo, por sua vez, têm se baseado principalmente no tipo de mutação. Quase todos os pacientes com ambas as mutações associadas ao truncamento do produto do quadro de leitura aberta mais longo do gene apresentaram o fenótipo mais grave da doença, enquanto quase todos os pacientes com fenótipo moderado apresentaram ao menos uma mutação associada à substituição de aminoácidos na cadeia polipeptídica.<sup>8,9,10</sup> A mutação mais frequentemente encontrada nos estudos realizados até o momento foi c.107 C > T, uma mutação do tipo *missense*. A maior taxa de detecção de mutações obtida até o presente, de 87,5%, foi atingida no estudo de Sharp *et al.*, utilizando a estratégia de DHPLC (*denaturing high liquid performance chromatography*) e sequenciamento.<sup>10</sup>

O presente trabalho teve como objetivo a caracterização clínica inicial e evolutiva dos pacientes com diagnóstico de DRPAR, em seguimento no ambulatório da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança – HCFMUSP, utilizando os questionários inicial e evolutivo utilizados por Guay Woodford *et al.* para caracterização da casuística americana.<sup>11</sup> Tais informações serão fundamentais para a ampliação da caracterização clínica da DRPAR e de seu entendimento, bem como para a ampliação do estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisados, retrospectivamente, os prontuários de pacientes com diagnóstico firmado de DRPAR, matriculados no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1990 a 2008. O diagnóstico pautou-se nos critérios de história clínica inicial e evolutiva, tomando como base o instrumento elaborado para este fim por Guay-Woodford *et al.*<sup>11</sup> Os responsáveis por todos os pacientes cujos prontuários foram analisados assinaram termo de consentimento para sua participação no estudo e o projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP.

A análise estatística dos dados obtidos foi feita de maneira descritiva, utilizando valores médios (ou medianas), máximos e mínimos para variáveis contínuas e frequências para variáveis categóricas.

## RESULTADOS

### Delimitação da coorte e características demográficas

Este levantamento dos pacientes da Unidade de Nefrologia do Instituto da Criança - HCFMUSP com diagnóstico de DRPAR foi conduzido por meio do banco de dados do SAME, incluindo o período de 1990-2008. Dos 98 pacientes inicialmente listados, em 25 casos foi firmado o diagnóstico de DRPAR. Realizou-se, em seguida, a análise de cada prontuário, com preenchimento dos formulários de admissão e acompanhamento de cada paciente.

Verificou-se distribuição semelhante da doença entre os sexos, com 13 pacientes do sexo feminino (52%) e 12 do sexo masculino (48%). A predominância étnica de acometidos pela DRPAR foi caucasiana (76%), seguida de ascendência africana (20%) e asiática (4%; 1 paciente). O diagnóstico pré-natal foi estabelecido em cinco casos (20%), através de ecografia fetal. Constatou-se consanguinidade entre os pais em apenas dois casos, e histórico familiar de DRPAR em cinco (20% dos casos). Dois pacientes morreram por septicemia, em decorrência de complicações dialíticas.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A idade média ao diagnóstico foi de 61,45 meses (0 a 336,5 meses).

A caracterização da casuística, quanto à idade gestacional, mostrou quatro casos de prematuridade (16%) e 13 casos de gestação a termo (52%), enquanto nos oito casos restantes (32%) não obtivemos informação. Houve necessidade de instituição

de ventilação mecânica neonatal em dois dos recém-nascidos prematuros (50%) e em um paciente nascido a termo (5%), porém nenhum deles evoluiu para pneumopatia crônica.

A Tabela 1 apresenta as frequências de identificação das características clínicas ao diagnóstico e na análise final da casuística, após um tempo médio de acompanhamento de 152,2 meses (29,8 a 274,9 meses).

**Tabela 1**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DRPAR - FREQUÊNCIA DE IDENTIFICAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DA DRPAR AO DIAGNÓSTICO E NA ANÁLISE FINAL**

Característica clínica	Frequência ao diagnóstico	Frequência à análise final
Hipertensão arterial	56% (14/25)	76% (19/25)
Infecção urinária	40% (10/25)	52% (13/25)
Hiponatremia	16% (4/25)	–
Litíase renal	4% (1/25)	4% (1/25)
Insuficiência renal crônica (IRC)	24% (6/25)	44% (11/25)
IRC dialítica	8% (2/25)	12% (3/25)
Transplante renal	–	4% (1/25)
Hipertensão portal	32% (8/25)	68% (17/25)
Sangramento de varizes de esôfago	16% (4/25)	24% (6/25)
Hiperesplenismo	4% (1/25)	28% (7/25)
Colangite	–	5% (1/25)
Dor abdominal recorrente	12% (3/25)	8% (2/25)
Retardo de crescimento	20% (5/25)	24% (6/25)

Para controle da hipertensão arterial diagnosticada à apresentação, 36% dos pacientes fizeram uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA); 20% utilizaram betabloqueadores; 28% utilizaram bloqueadores dos canais de cálcio; e 36% utilizaram diuréticos. A eritropoetina recombinante humana foi introduzida à apresentação em 8% dos casos, para tratamento de anemia secundária à insuficiência renal crônica. Na análise final, 68% dos pacientes fizeram uso de IECA para controle da hipertensão arterial (17/25); 44% utilizaram betabloqueadores (11/25); 48% utilizaram bloqueadores dos canais de cálcio (12/25); e em 36% deles foram utilizados diuréticos (9/25). A eritropoetina recombinante foi administrada em 20% dos casos (5/25) como terapêutica da anemia associada à doença renal crônica.

### Achados radiológicos

A análise radiológica inicial revelou, em 80% das ecografias renais (20/25), rins ecogênicos com cistos

grosseiros, enquanto apenas 40% das ecografias sem cistos grosseiros (2/5) demonstraram aumento das dimensões renais. As ecografias de fígado, por sua vez, mostraram-se normais em 64% dos casos (16/25), enquanto em 28% dos pacientes (7/25) apresentaram fígado ecogênico e em 16% (4/25) ductos biliares dilatados.

### Achados histopatológicos

Dois pacientes foram submetidos à nefrectomia unilateral pré-díalise. A análise histológica desse material mostrou túbulos distais e coletores dilatados. Foram realizadas 13 biopsias hepáticas, das quais 6 (46,1%) revelaram disgenesia biliar e 5 (38,5%) demonstraram fibrose hepática congênita.

### DISCUSSÃO

Os dados apresentados neste trabalho representam o início do estudo clínico da doença renal policística autossômica recessiva no Brasil. A comparação dos dados do presente estudo com o maior banco de dados clínicos de DRPAR existente, representativo da população norte-americana,<sup>11</sup> mostra distribuições de sexo e etnia semelhantes, com idade média de diagnóstico (61,45 meses) muito superior à reportada na coorte norte-americana, em média de 1 a 72 dias de vida.

Nossa casuística apresenta 20% de diagnósticos antenatais, cifra maior do que a verificada por Zerres *et al.*<sup>1</sup> na população alemã (10%), mas muito inferior aos dados norte-americanos, nos quais 45,8% dos casos nascidos após 1990 tiveram diagnóstico pré-natal de DRPAR. Assistência ventilatória mecânica neonatal foi necessária em 2/4 dos recém-nascidos prematuros (50%) e em um paciente de termo (5%) em nosso estudo, nenhum dos quais evoluiu para pneumopatia crônica. Na coorte norte-americana, por outro lado, 40% dos nascidos após 1990 necessitaram de ventilação mecânica e 11,6% evoluíram com pneumopatia crônica.

A hipertensão portal foi diagnosticada evolutivamente em 68% dos pacientes da nossa casuística, enquanto apenas 34,2% dos pacientes norte-americanos a apresentaram. A frequência de sangramento de varizes esofágicas também foi maior na casuística brasileira (24%) comparada à norte-americana (10%).

Nossos dados se assemelham à casuística norte-americana quanto ao achado inicial de hiponatremia, assim como em relação às frequências de insuficiência renal crônica e hipertensão arterial, esta a morbidade mais frequentemente diagnosticada na DRPAR. As frequências de realização de transplantes renais e hepáticos na casuística de Guay-Woodford *et al.*<sup>11</sup>

foram, respectivamente, de 22,5% e 7%, enquanto em nossa população de pacientes 5% foram submetidos a transplante renal, mas nenhum a transplante de fígado.

Os achados de ultrassom no estudo norte-americano<sup>11</sup> revelaram rins ecogênicos com cistos grosseiros em 50% das ecografias iniciais e rins ecogênicos sem cistos nos demais casos, enquanto 52,7% das ecografias iniciais de fígado mostraram padrão normal. Nossos resultados, por sua vez, mostraram rins ecogênicos com cistos grosseiros em 80% das ecografias renais iniciais (20/25) e 64% das ecografias de fígado com padrão normal. No entanto, é preciso ressaltar que, de acordo com Zerres *et al.*<sup>1</sup>, as alterações ultrassonográficas frequentemente não são perceptíveis no período pré-natal, momento no qual é feito o diagnóstico da doença em quase metade dos casos norte-americanos.

Os achados anatomopatológicos renais de ambas as casuísticas foram semelhantes, porém, na casuística norte-americana, encontrou-se disgenesia biliar em 95,5% dos casos, ao passo que entre os casos brasileiros 46,1% cursaram com disgenesia biliar, 38,5% apresentaram fibrose hepática congênita e 15,4% acompanharam-se de morfologia hepática preservada.

### CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados descritos apontam para as variáveis manifestações da doença renal policística autossômica recessiva presentes na população brasileira. Os pacientes estudados tiveram diagnóstico tardio, complicado pelo frequente desconhecimento da apresentação clínica da DRPAR entre profissionais da saúde em nosso país. Tais pacientes apresentaram, de modo geral, acometimento renal precoce e desenvolvimento posterior de morbidades hepáticas.

Os dados apresentados neste estudo representam o início de um projeto que visa construir um banco de dados, com características demográficas e clínicas, iniciais e evolutivas, da DRPAR na população brasileira, visando gerar uma plataforma de informações necessária ao estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo. O próximo passo a ser dado consiste na agregação já iniciada de pacientes de outros centros médicos de várias regiões do Brasil. A importância de um banco de dados nacional se deve não só à caracterização da doença na população brasileira, mas também à viabilização da identificação de pacientes para estudos clínicos futuros.

## REFERÊNCIAS

1. Zerres K, Mucher G, Becker J *et al.* Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998; 76:137-44.
2. Zerres K, Mucher G, Bachner L *et al.* Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nat Genet* 1994; 7:429-32.
3. Guay-Woodford LM, Muecher G, Hopkins SD *et al.* The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1995; 56:1101-7.
4. Onuchic L, Furu L, Nagassawa Y *et al.* PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple IPT domains and Pbh1 repeats. *Am J Human Genet* 2002; 70:1305-17.
5. Ward C, Hogan M, Rossetti S *et al.* The gene mutated in autosomal recessive polycystic disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30:259-69.
6. Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y *et al.* Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int* 2004; 66:1345-55.
7. Bergmann C, Senderek J, Windelen E *et al.* Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005; 67:829-48.
8. Furu L, Onuchic LF, Gharavi A *et al.* Milder presentation of recessive polycystic kidney disease requires presence of amino acid substitution mutations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2004-14.
9. Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B *et al.* Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:76-89.
10. Sharp AM, Messiaen LM, Page G *et al.* Comprehensive genomic analysis of PKHD1 mutations in ARPKD cohorts. *J Med Genet* 2005; 42:336-49.
11. Guay-Woodford L, Desmond R. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: The Clinical Experience in North America. *Pediatrics* 2003; 5:1072-80.