



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária Nefrologia

Um desafio diagnóstico de nefropatia a LMX1B - Revisão teórica a propósito de um caso clínico

Joana Maria Ferreira Mota

Orientado por:

José António Lopes

Co-Orientado por:

Marta Sofia Pereira

Maio'2021

RESUMO

A síndrome Unha-patela (SUP) é uma doença multisistémica rara com hereditariedade autossómica dominante. Esta síndrome caracteriza-se por displasia das unhas e alterações típicas do esqueleto ósseo. As manifestações renais, embora raras, são um fator determinante da mortalidade e podem constituir a sua única manifestação.

Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino, previamente saudável, com diagnóstico de síndrome nefrótica aos 23 anos. Na investigação etiológica foram excluídas doenças auto-imunes e virais e realizada biópsia renal que foi compatível com doença de lesões mínimas. Por apresentar resistência aos corticóides foi repetida biópsia renal que confirmou o primeiro diagnóstico histológico. A IS foi alterada para um inibidor da calcineurina e, após um ano, por ausência de remissão completa optou-se por terceira linha de IS com micofenolato de mofetil associado a corticoterapia. A doente manteve proteinúria subnefrótica e a terceira biópsia renal, doze anos após o diagnóstico inaugural, confirmou a doença de lesões mínimas. Dezassex anos após o diagnóstico, na tentativa de suspensão de corticoterapia, foi administrado rituximab sem benefício na redução da proteinúria. Apesar da ausência de história familiar, realizou-se o estudo genético de síndromes nefróticas que revelou mutação no gene LMX1B em heterozigotia. O diagnóstico de SUP permitiu a suspensão de imunossupressão, mantendo-se a proteinúria controlada com medidas anti-proteinúricas.

Este caso ilustra a dificuldade de diagnosticar síndromes hereditárias raras na ausência de história familiar e de manifestações extra-renais e a importância de serem consideradas as causas genéticas perante uma síndrome nefrótica resistente à imunossupressão.

Palavras-Chave: Síndrome Unha-Patela, Nefropatia associada a LMX1B, Doença de lesões mínimas, Síndrome nefrótica corticorresistente;

O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

ABSTRACT

Nail-patella syndrome (NPS) is a rare multisystemic disorder of autosomal dominant inheritance. This syndrome is characterized by nail dysplasia and skeletal alterations. Renal involvement, although rare, is a major determinant of mortality and may be the only manifestation of the disease.

We present the case of a female patient diagnosed with nephrotic syndrome at 23 years old. In the etiological investigation, autoimmune and viral diseases were excluded, and a renal biopsy was performed. The latter was compatible with minimal change disease. The patient was corticoreistant so the renal biopsy was repeated and confirmed the first histological diagnosis. Because of this result, the immunosuppressive therapy was changed to a calcineurin inhibitor. One year later, because there was absence of complete remission, treatment was escalated to the third line of immunosuppression (mycophenolate mofetil plus corticosteroids). The patient's proteinuria fluctuated at subnephrotic levels. The third renal biopsy, twelve years from the beginning of the investigation, confirmed the diagnosis of minimal change disease. Trying to stop steroid treatment, after sixteen years of follow up, rituximab was administered without remission of proteinuria. Despite the absence of a family history, a genetic study of idiopathic nephrotic syndrome was conducted. This study revealed a heterozygous mutation in LMX1B gene. The patient was diagnosed with NPS so the immunosuppression was suspended and antiproteinuric therapy was optimized.

This case shows the difficulty of diagnose rare hereditary syndromes in the absence of family history and extra-renal manifestations and the importance of considering genetic causes in the presence of a nephrotic syndrome resistant to immunosuppression.

Keywords: *Nail-patella syndrome, LMX1B-associated nephropathy, Minimal change disease, Steroid-resistant nephrotic syndrome*

ÍNDICE

Resumo.....	3
Abstract	4
Lista de abreviaturas, Acrónimos e Siglas	9
A. Revisão Teórica	10
1. Epidemiologia.....	10
2. Etiologia	10
3. Manifestações clínicas- História clínica e exame objetivo	11
3.1. Manifestações extra-renais	12
3.2. Manifestações Renais.....	14
4. Diagnóstico	16
5. Diagnóstico diferencial	17
6. Tratamento / Seguimento clínico.....	18
6.1. Seguimento Oftalmológico	18
6.2. Seguimento Nefrológico	18
6.3. Restante seguimento.....	21
7. Prognóstico	21
8. Aconselhamento genético	21
9. Importância do trabalho.....	22
B. Caso Clínico	23
C. Discussão	28
D. Bibliografia	36
E. Anexos	43
Anexo A.....	43
Anexo B.....	43

Anexo C.....	44
Anexo D	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Pés e as dez unhas dos membros inferiores.....	26
Figura 2 - Mãos e as dez unhas dos membros superiores	26
Figura 3 - Aparência das unhas dos membros superiores	26
Figura 4 - Cotovelo do membro superior esquerdo	26
Figura 5 - Radiografia das rótulas	27
Figura 6 - Radiografia da bacia pósterio-anterior.....	27

ÍNDICE DE TABELAS

Quadro 1- Evolução da pressão arterial.....	46
Quadro 2: Evolução da proteinúria.....	47
Quadro 3: Evolução da clearance da creatinina	48
Quadro 4: Evolução da creatinina	49
Quadro 5: Evolução do peso	49
Quadro 6: Avaliação laboratorial ao longo dos anos.....	50
Quadro 7: Estudo etiológico secundário da doença glomerular.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

ARA II - Antagonistas do receptor da angiotensina II

BCC - Bloqueadores de canais de cálcio

DLM - Doença de lesões mínimas

DRC - Doença renal crónica

FSGS - Glomerulosclerose segmentar e focal

HSM - Hospital Santa Maria

HTA - Hipertensão arterial

IECA - Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IS - Imunossupressão

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MBG - Membrana basal glomerular

PAS - pressão arterial sistólica

SUP - Síndrome unha-patela

SSRA - Sistema renina angiotensina aldosterona

TFG - Taxa de filtração glomerular

A. REVISÃO TEÓRICA

A Síndrome unha-patela (SUP) também designada de Síndrome de Turner-Kieser, Síndrome de Österreicher, Doença de Fong ou Onico-osteo-displasia hereditária é uma doença multissistêmica hereditária rara (Witzgall, 2017). As manifestações clínicas mais frequentes são a displasia das unhas, a ausência ou hipoplasia das rótulas, a deformidade dos cotovelos e a presença de cornos ilíacos. As manifestações renais, embora raras, são um fator determinante da morbidade e mortalidade e podem ser a única manifestação desta síndrome.

1. EPIDEMIOLOGIA

A incidência desta síndrome é de aproximadamente 1 em 50000 indivíduos afetando de igual forma ambos os sexos (Witzgall, 2017)(Harita et al., 2017). Apesar deste valor ser referido em vários artigos, a maioria salienta a escassez de dados epidemiológicos. Para além disso, acredita-se que é uma doença subdiagnosticada devido à sua grande variabilidade fenotípica (Harita et al., 2017).

Embora o diagnóstico possa ser realizado na infância, é frequente esta síndrome não ser identificada durante várias gerações, sendo a idade média de diagnóstico os 32 anos (Waziri et al., 2017).

2. ETIOLOGIA

A SUP é uma doença hereditária de transmissão autossômica dominante resultante de uma mutação heterozigótica no gene LMX1B. Este gene encontra-se localizado no cromossoma 9q34 e é um gene haploinsuficiente (Bongers et al., 2008). Estão descritas mais de 180 mutações neste gene (Harita et al., 2017). Estas mutações têm penetrância completa, mas expressão variável mesmo em indivíduos da mesma família (Larsson et al., 1998). Por este motivo, não se consegue prever as manifestações clínicas, nem a sua gravidade com base na história familiar nem na mutação identificada (Sweeney et al., 2003).

Até ao momento foram descritos vários tipos de mutações do gene LMX1B nomeadamente: *missense*, *nonsense*, *frameshift*, *splice-site mutations* e *small intragenic insertions/deletions* (Bongers et al., 2008). Estas mutações causam

diminuição da atividade transcripcional e da capacidade de ligação ao DNA levando à perda parcial da função do gene.

O gene LMX1B codifica uma proteína que se liga a regiões específicas do DNA e regula a atividade de outros genes, por isso, a proteína LMX1B é denominada como um fator de transcrição. A proteína LMX1B, fator de transcrição pertencente à família de proteínas de homeodomínio LIM, parece ser particularmente importante durante a fase precoce do desenvolvimento embrionário dos membros, do cérebro, dos rins e dos olhos (Chen et al., 1998).

As mutações no gene LMX1B levam ao desenvolvimento anormal dos podócitos e à redução do colagénio na membrana basal glomerular, alterações que explicam a apresentação nefrológica desta síndrome. Para além disso, estudos em modelos animais (ratos) demonstraram que este fator também é necessário para a manutenção dos podócitos (Burghardt et al., 2013). De facto, este gene é um de vários descritos (WT1, LMX1B, ACTN4, TRPC6, INF2, ARHGAP24) cujas mutações são responsáveis por formas de glomerulosclerose segmentar e focal (FSGS) familiar com hereditariedade autossómica dominante, associadas ou não a manifestações extra-renais (Lemley, 2009) (Boyer et al., 2013).

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS- HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME OBJETIVO

A SUP tem um amplo espectro clínico, apresentando uma enorme variabilidade fenotípica inter e mesmo intrafamiliar (Witzgall, 2017) (Sweeney et al., 2003) (Isojima et al., 2014) (Dunston et al., 2005). A realização de uma história clínica e de um exame objetivo completo permite o diagnóstico presumido desta síndrome (Witzgall, 2017) (Starace et al., 2019).

A SUP é caracterizada por uma téttrade clássica constituída por alterações dermatológicas e esqueléticas, sendo elas: a ausência ou hipoplasia das rótulas, a displasia ungueal, a displasia dos cotovelos e a presença de cornos ilíacos (Witzgall, 2017). Apesar das manifestações desta síndrome poderem ser consideradas sobretudo cosméticas, existem outras que, embora não pertencendo à téttrade, devem ser destacadas pelo seu impacto na morbilidade e mortalidade dos doentes, nomeadamente, as alterações oftalmológicas e renais.

3.1. MANIFESTAÇÕES EXTRA-RENAIS

3.1.1. Manifestações ortopédicas/esqueléticas

→ Dismorfia das rótulas

A dismorfia das rótulas é a alteração dos membros inferiores mais frequente, estando presente em cerca de 88% dos doentes (Tigchelaar et al., 2015) (Lille et al., 2018). Nesta síndrome, a ausência (16%) ou hipoplasia (61%) das rótulas constitui uma das características clínicas principais para o estabelecimento do diagnóstico. De referir que, ao contrário do envolvimento simétrico das alterações nas unhas, as alterações das rótulas podem ser assimétricas (Lille et al., 2018). Estas malformações dos joelhos são facilmente identificáveis em radiografias (Tigchelaar et al., 2016).

A hipoplasia da rótula é responsável pela instabilidade e disfunção da articulação patelo-femoral contribuindo para o aumento da incidência de subluxações, luxações e artrose secundária na articulação (Tigchelaar et al., 2015) (Price et al., 2018). Estas alterações, embora frequentemente assintomáticas, podem precipitar dor no joelho e queixas de dificuldade na marcha, na corrida ou ao subir escadas (Harita et al., 2017).

→ Cornos nos íliacos

Os cornos íliacos correspondem a formações de osso nas cristas íliacas e geralmente são benignos, bilaterais e simétricos (Roller & Dyer, 2017). Têm a forma de um cone com projeção dorso-lateral a partir do osso íliaco, ao nível da inserção do músculo glúteo médio (Price et al., 2018) (Waziri et al., 2017).

Esta alteração é patognomónica e encontra-se presente em 70% a 76% das radiografias, podendo mesmo ser observada ao exame objetivo na inspeção e/ou na palpação (Sweeney et al., 2003) (Tigchelaar et al., 2015).

→ Dismorfia dos cotovelos

O envolvimento dos cotovelos ocorre em cerca de 70% dos doentes (Sweeney et al., 2003). A displasia dos cotovelos é uma manifestação frequentemente

assimétrica e, na maioria dos casos, observa-se hipoplasia da cabeça do rádio. Estas alterações levam à ocorrência de instabilidade e disfunção da articulação contribuindo para o aumento da incidência de subluxações, luxações e artrose secundária na articulação (Price et al., 2018). As principais queixas do doente são algias e de mobilidade da articulação com limitação da extensão, pronação e supinação.

→ Alterações menos frequentes

Estão descritas outras alterações que podem afetar os membros inferiores, nomeadamente, a hipoplasia do côndilo femoral lateral e a hiperplasia do côndilo femoral medial (Tigchelaar et al., 2016). Os pés equinovarus e a rigidez das grandes articulações são manifestações esqueléticas também relatadas. Está descrito o comprometimento da integridade do esqueleto, o que favorece o aparecimento de osteoporose numa idade mais precoce e o aumento do risco de fraturas (Sweeney et al., 2003).

3.1.2. Manifestações nas unhas

As alterações nas unhas constituem as manifestações clínicas da SUP mais constantes atingindo entre 96% a 98% dos doentes (Witzgall, 2017) (Bongers et al., 2005). Estas alterações são geralmente bilaterais e simétricas. Pode ser observada a ausência ou hipoplasia das unhas e distrofias ungueais como a presença de sulcos, coiloníquia, estriação longitudinal, *splitting* ou discromias. A presença de lúnulas triangulares de vértice distal na linha mediana é uma alteração frequente e patognomónica da doença.

Nos membros superiores, o primeiro dedo e a região cubital da unha são mais frequentemente afetados. As unhas dos membros inferiores são envolvidas com menor frequência e gravidade sendo o quinto dedo o mais atingido (Witzgall, 2017) (Price et al., 2018) (Bello et al., 2011).

3.1.3. Manifestações oftalmológicas

O gene LMX1B é expresso na porção anterior do olho controlando a diferenciação da malha trabecular e do canal de Schlemm's.

O glaucoma de ângulo aberto e a hipertensão ocular são as manifestações oftalmológicas mais frequentemente observadas tendo uma prevalência de 9.6% e 7.2%, respetivamente (Sweeney et al., 2003) (Sawamura et al.,2014). Outras manifestações como o aumento da espessura da córnea, o sinal de Lester na íris (hiperpigmentação da parte central da íris assumindo a forma de uma folha de um trevo), a microcórnea, a catarata e o glaucoma congénitas, apesar de menos frequentes, também podem ser observados (Park et al., 2009)(Witzgall, 2017) (Sawamura et al., 2014).

Estas alterações tendem a ocorrer mais precocemente na vida do doente.

3.1.4. Manifestações Neurológicas

A SUP está associada a sintomas de perturbação de hiperatividade e défice de atenção e perturbação depressiva major. A co-ocorrência destas perturbações pode estar relacionada com alterações das vias neurológicas dopaminérgicas mesencefálicas que são consequência da perda de função do LMX1B (López-Arvizu et al., 2011). Contudo, ainda faltam estudos em humanos que confirmem maior risco de desenvolvimento destas patologias em comparação com a população saudável do mesmo sexo e idade. A neuropatia sensorial e a surdez neurosensorial são manifestações que parecem também ser descritas com maior frequência nestes doentes (Sweeney et al., 2003).

3.2. MANIFESTAÇÕES RENAIS

Apesar de não constituir um elemento da téttrade característica, a incidência de doença renal é de 30 a 50% (Sweeney et al., 2003) (Starace et al., 2019). As manifestações renais são a proteinúria e a hematúria microscópica assintomáticas que variam entre formas ligeiras a moderadas e que podem ser detetadas de forma contínua ou apenas intermitente, consoante a gravidade da situação (Boyer et al., 2013) (Andeen et al., 2018). Estas alterações podem ser diagnosticadas em qualquer idade, desde *in* útero até à idade adulta, embora a idade média do diagnóstico seja os 21.7 anos (Sweeney et al., 2003). Adicionalmente, é frequente o desenvolvimento de hipertensão arterial e, em situações de maior gravidade, síndrome nefrótica (Figueroa-Silva et al., 2016).

Tal como as restantes manifestações, o atingimento renal é diferente mesmo dentro da mesma família (Sweeney et al., 2003)(Isojima et al., 2014). Estas diferenças sugerem a existência de fatores ambientais, genéticos e epigenéticos como determinantes do fenótipo renal (Harita et al., 2017). Ainda que não exista evidência científica suficiente para associar o genótipo ao fenótipo, os doentes com mutação LMX1B localizada no homeodomínio reportam significativamente valores mais elevados de proteinúria em comparação com os doentes com mutação no domínio LIM (Harita et al., 2017).

Entre 90 a 95% dos doentes com atingimento renal têm um declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) com o avançar da idade que é cerca de duas vezes superior em comparação com a população saudável da mesma idade e sexo. Pelo contrário, 5 a 10% apresentam um declínio significativamente mais rápido da TFG, habitualmente associado a valores mais elevados de proteinúria na apresentação clínica (Lemley, 2009).

A biópsia renal num doente com SUP pode ser realizada para investigação da proteinúria, das alterações do sedimento urinário (hematúria microscópica) ou da função renal mesmo antes do diagnóstico desta síndrome. Contudo, na presença de manifestações extra-renais e perante uma suspeita clínica de SUP, a biópsia renal não é essencial para a confirmação diagnóstica.

Numa fase inicial, a microscopia ótica e de imunofluorescência são normais ou apresentam alterações inespecíficas o que, na ausência de realização de microscopia eletrónica, poderão levar ao diagnóstico incorreto de doença de lesões mínimas (DLM) (Tigchelaar et al., 2015). Nos doentes com proteinúria nefrótica ou com alteração da função renal podem ser observadas alterações concordantes com uma FSGS na microscopia ótica e detetados depósitos segmentares inespecíficos de IgM, C3 e/ou C1q em áreas escleróticas do tufo glomerular na microscopia de imunofluorescência (Andeen et al., 2018)(Lemley, 2009).

As características ultra-estruturais dos glomérulos permitem identificar as alterações histológicas específicas desta síndrome. De facto, a microscopia eletrónica poderá ser essencial para confirmação desta síndrome num doente com exclusiva manifestação renal. Podem ser identificados espessamentos irregulares na membrana

basal glomerular (MBG) com áreas eletron-lucentes que dão uma aparência “comida por traças” à MBG. Adicionalmente, podem também ser identificados feixes de fibrilhas de colagénio estriado tipo III em segmentos espessados da MBG ou ao longo de toda a MBG e na matriz mesangial, não sendo afetadas as membranas basais tubulares. A coloração com ácido fosfotúngstico ou ácido tânico pode melhorar a visualização desses feixes de colagénio em relação à coloração de rotina com acetato de uranilo / citrato de chumbo. Os pedicelos são descritos como normais ou focalmente apagados e as fendas diafragmáticas não apresentam alterações (Lemley, 2009).

O envolvimento renal pode ser a manifestação inicial ou mesmo a única manifestação da SUP. O termo nefropatia associada a LMX1B é usado nas situações em que o doente apresenta um fenótipo com exclusiva manifestação renal. Nestas situações o diagnóstico pode ser difícil não só porque as manifestações renais de forma isolada não levantam suspeita deste diagnóstico, mas também porque a inexistência de alterações específicas na microscopia ótica e de imunofluorescência nas biópsias renais induzem a diagnósticos histológicos incorretos (Nakata et al., 2017). Adicionalmente, perante mutações de novo em doentes sem história familiar a suspeita de uma síndrome de transmissão familiar é altamente improvável. A nefropatia associada a LMX1B será mais facilmente reconhecida em doentes com história familiar de doença renal, mesma na ausência de manifestações do esqueleto, das articulações e das unhas e com alterações ultra-estruturais típicas detetadas na biópsia renal (Andeen et al., 2018).

Como anteriormente referido, a apresentação renal mais frequente é a proteinúria, embora possa existir evolução para doença renal crónica (DRC) terminal em até 15% dos doentes (Boyer et al., 2013). Por este motivo, o envolvimento renal constitui um fator decisivo na determinação do prognóstico dos doentes com SUP, sendo um dos principais fatores determinante da qualidade de vida, morbidade e mortalidade destes doentes (Harita et al., 2017) (Ghoumid et al., 2016).

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SUP pode ser realizado durante a gestação (diagnóstico pré-natal) (Selby & Morris, 1999) e aquando do nascimento. Contudo, na maioria das vezes

o diagnóstico é mais tardio por se tratar de uma doença rara e se apresentar com alterações subtis assintomáticas em doentes com história familiar negativa presumida (Lemley, 2009).

Não existem critérios clínicos ou imagiológicos que uniformizem o diagnóstico. A deteção da SUP é feita com base no fenótipo, nomeadamente, a presença dos cornos ilíacos que constitui um sinal patognomónico, a presença da tétrede clínica e alterações características nos métodos complementares de imagem (Lemley, 2009). O diagnóstico molecular pode identificar a mutação do gene LMX1B em cerca de 95% dos casos confirmando o diagnóstico clínico e esclarecendo os casos em que as manifestações clínicas não sejam evidentes. Contudo, deve ser salientado que a ausência de identificação de uma mutação no gene LMX1B não exclui o diagnóstico de SUP perante uma suspeita clínica (Ghoumid et al., 2016). De facto, em 2015 Ghoumid *et. al* (Ghoumid et al., 2016) avaliaram o fenótipo e os dados moleculares de 94 doentes (55 famílias) com SUP típica. Em 91% dos doentes (50 famílias), foram identificadas mutações através do *screening* genético de rotina. Este *screening* permitiu identificar 38 mutações, 19 das quais não descritas na literatura até à data. Em 9 % dos doentes, fenotipicamente idênticos aos restantes incluídos no estudo, não foram encontradas alterações genéticas com o *screening* de rotina. Contudo, após sequenciação de nova geração de todo o gene LMX1B, apenas os elementos de uma família continuaram sem identificação da mutação no gene LMX1B.

A biópsia renal não deve ser realizada para o diagnóstico da SUP, contudo, pode ser indicada para o diagnóstico diferencial com outras patologias renais. De salientar que na microscopia ótica não são detetadas alterações específicas, o que torna essencial a colheita de fragmento para realização de microscopia eletrónica (Boyer et al., 2013) (Albishri, 2014) (Najafian et al., 2017). A realização de biópsia com intuito prognóstico a todos os doentes não é indicada uma vez que não há relação clara entre a patologia e o comportamento clínico (Najafian et al., 2017).

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na presença de alterações patognomónicas e de uma história familiar conhecida, o diagnóstico de SUP é relativamente óbvio. Contudo, nos casos de mutações de novo e na ausência de alterações típicas este diagnóstico torna-se

bastante desafiante. As principais hipóteses diagnósticas a considerar são genodermatoses com envolvimento das unhas, doenças que causam glaucoma de início precoce, doenças com alterações esqueléticas semelhantes à SUP e glomerulopatias caracterizadas por síndrome nefrótica resistente à corticoterapia.

6. TRATAMENTO / SEGUIMENTO CLÍNICO

A avaliação clínica completa é fundamental e o seguimento destes doentes deve ser realizado de forma multidisciplinar. Não existindo cura, o tratamento é dirigido às várias manifestações clínicas e à prevenção da sua evolução. Estes doentes podem desenvolver uma clínica incapacitante com nefropatia progressiva e/ou glaucoma grave pelo que o seguimento nefrológico e oftalmológico serão de extrema importância e poderão ser determinantes no prognóstico.

6.1. SEGUIMENTO OFTALMOLÓGICO

A partir do diagnóstico, o exame ocular deve ser realizado bienal com a avaliação do disco ótico, dos campos visuais e da medição da pressão intra-ocular (Ghoumid et al., 2016). O tratamento do glaucoma é igual ao do glaucoma de outra etiologia, mas torna-se importante o tratamento agressivo para prevenir uma rápida deterioração (Sawamura et al., 2014).

6.2. SEGUIMENTO NEFROLÓGICO

A avaliação do envolvimento renal deve ser realizada anualmente com a medição da pressão arterial, avaliação do sedimento urinário e determinação da proteinúria. Estes exames devem ser iniciados a partir do diagnóstico (Ghoumid et al., 2016) (Albishri, 2014) e o intervalo do seguimento em consulta de nefrologia deve ser determinado consoante a gravidade da proteinúria e o estadió da DRC.

Não existe um tratamento específico para a nefropatia na SUP. Assim, opta-se por uma abordagem com vista a diminuir a velocidade de progressão da DRC com especial ênfase na instituição de medidas anti-proteinúricas (Mira et al., 2017).

Como medidas gerais de nefroproteção devem ser promovidas as alterações da dieta e do estilo de vida. Deve ser incentivada a perda de peso e/ou manutenção de um índice de massa corporal (IMC) entre os 20-25 Kg/m², a atividade física de intensidade moderada pelo menos 30 minutos, 5 vezes por semana ou de acordo com

a tolerância do doente, a cessação tabágica, a redução do consumo de álcool (limitar a ingestão diária para menos de uma bebida *standart* na mulher e duas no homem), o controlo da pressão arterial e de outros fatores de risco cardiovasculares (ácido úrico, dislipidémia e glicémia) e a evicção de nefrotóxicos. Quanto às medidas dietéticas, é recomendado limitar a ingestão proteica a cerca de 0.8 g/kg peso ideal/dia e de sal a menos de 5 g / dia (Mira et al., 2017).

O tratamento da hipertensão arterial (HTA) é fundamental para diminuir a progressão da DRC e o risco de doença cardiovascular. O controlo da pressão arterial no adulto requer pelo menos dois fármacos, contudo, no adulto com DRC este controlo geralmente é mais difícil sendo necessário com alguma frequência pelo menos três fármacos (KDIGO, 2020).

Na escolha do tratamento farmacológico deve optar-se por fármacos que não só reduzem a pressão arterial como controlam adicionalmente a proteinúria. A proteinúria é não só um marcador de lesão renal, como também um marcador independente de progressão da DRC. A primeira linha no tratamento da HTA nos doentes renais crónicos com albuminúria (≥ 3 mg/mmol) são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAS) ou os antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II) na dose máxima tolerada. Vários estudos como o REIN *trial* (Krämer & Schweda, 1997) demonstraram o benefício suplementar destes fármacos na redução da progressão da DRC.

Outros fármacos que também podem ser utilizados no controlo da pressão arterial são os diuréticos, os bloqueadores de canais de cálcio (BCC), os beta-bloqueantes e os alfa-bloqueantes. Os BCC não-dihidropiridinas têm um efeito superior na redução da proteinúria em comparação com os BCC dihidropiridinas pelo que são considerados a 2ª linha caso o alvo não seja atingido com a terapêutica com IECA ou ARA II.

Os diuréticos tiazídicos e tiazida-*like* são fármacos de 3ª linha, contudo, com TFG < 30 mL/min/1,73m² devem ser substituídos por diuréticos de ansa. Os antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides embora promovam redução adicional da proteinúria aumentam o risco de hipercaliémia em associação a IECAS/ARAS pelo que não são habitualmente uma opção (Pugh et al., 2019).

Os alvos devem ser individualizados tendo em conta a idade, a coexistência de outras doenças, o grau de proteinúria e a tolerância ao tratamento. Segundo as *guidelines* das KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 2020 (KDIGO, 2020), a pressão arterial deve ser tratada em adultos com DRC não-hemodialisados com um alvo de pressão arterial sistólica (PAS) medida no consultório de <120mmHg - evidência 2B. Vários estudos corroboram esta evidência nomeadamente o SPRINT *trial* (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) (Wright et al., 2015) publicado em 2015, ensaio clínico randomizado, controlado, *open-label* que comparou os eventos cardiovasculares entre um grupo com alvo de PAS <120 mmHg e outro grupo com alvo de PAS <140 mmHg. Foram incluídos 9361 doentes, dos quais cerca de 2600 com DRC. A diferença entre os dois grupos foi de tal forma notória que o ensaio foi suspenso precocemente, após um follow-up de cerca de 3.26 anos. Houve uma clara superioridade do alvo PAS <120 mmHg nos doentes com HTA sem diabetes *mellitus* na diminuição de todos os eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Ao contrário das *guidelines* da sociedade de cardiologia europeia de 2018 e das *guidelines* KDIGO 2012, as KDIGO 2020 não recomendam o tratamento mais agressivo da pressão arterial nos doentes com albuminúria/proteinúria marcada.

Para a prevenção das complicações cardiovasculares vários estudos têm sugerido benefício com o uso de vitamina D e de estatinas (Draft, 2020). A mais recente meta-análise com o objetivo de avaliar o efeito das estatinas nas complicações cardiovasculares nos doentes com DRC incluiu 19 estudos (cerca de 45863 doentes) e concluiu que o grupo dos doentes a realizar estatina teve uma redução significativa da mortalidade por eventos cardiovasculares (Su et al., 2016).

Ao contrário de outras etiologias de síndrome nefrótica, e mesmo de outras FSGS hereditárias, a utilização de imunossupressão (IS) na SUP não está indicada por não existir qualquer benefício comprovado.

Na minoria dos doentes que evolui para DRC terminal são utilizadas as terapêuticas de substituição renal e no caso do transplante renal, contrariamente a outras doenças glomerulares, não ocorre recidiva da nefropatia, o que aumenta a sobrevida do enxerto renal.

6.3. RESTANTE SEGUIMENTO

6.3.1. Músculo-esquelético

A colheita de história clínica e realização de exame objetivo são essenciais para identificar sinais, sintomas e alterações ortopédicas que possam beneficiar de seguimento por especialista.

O tratamento destas alterações baseia-se na evicção de determinadas atividades, controlo das queixas álgicas, utilização da medicina física e reabilitação e, se necessário, correções cirúrgicas (Louboutin et al., 2017).

Em relação à articulação do joelho podem ser realizados vários procedimentos cirúrgicos para o realinhamento da rótula, nomeadamente, a reconstrução do ligamento patelo-femoral medial, a transposição da tuberosidade tibial e a artroplastia total do joelho. Contudo, não existe um consenso sobre o procedimento cirúrgico mais eficaz (Louboutin et al., 2017).

7. PROGNÓSTICO

Os doentes com SUP sem envolvimento renal apresentam um excelente prognóstico global. Contudo, o prognóstico dos doentes com nefropatia associada a LMX1B é variável e desconhecido.

Algumas complicações decorrentes da SUP acarretam uma elevada morbimortalidade. Apesar de não existir um tratamento específico na SUP, algumas manifestações podem ser tratadas e outras abordadas com vista a prevenir a sua progressão. O envolvimento renal é o principal determinante da mortalidade destes doentes (Harita et al., 2017), sendo os doentes com maior proteinúria aqueles que poderão evoluir com redução da TFG e, conseqüentemente, os que apresentarão pior prognóstico vital decorrente da DRC.

Não se consegue prever a evolução e o prognóstico da doença tendo em conta a mutação identificada uma vez que não existem estudos de *follow-up* que relacionem o diagnóstico genético com o prognóstico dos doentes (Lemley, 2009).

8. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

É fundamental o aconselhamento genético ao doente e aos seus familiares de forma a tomarem decisões informadas (Bello et al., 2011).

Por um lado, é importante informar os jovens em idade fértil sobre o rastreio pré-natal e a procriação medicamente assistida uma vez existe um risco de 50% de transmissão desta síndrome à descendência. Por outro lado, a identificação dos doentes permite iniciar o rastreio das manifestações e a prevenção da sua evolução.

Cerca de 12% dos doentes com SUP têm mutações de novo, mas uma história familiar aparentemente negativa tem que ser confirmada com uma avaliação clínica e/ou genética uma vez que muitos doentes diagnosticados com SUP têm história familiar negativa resultante de uma falha no diagnóstico dos familiares.

9. IMPORTÂNCIA DO TRABALHO

A SUP trata-se de uma doença rara subdiagnosticada. Este caso ilustra a dificuldade em diagnosticar síndromes hereditárias raras na ausência de história familiar e/ou de manifestações extra-renais típicas. Adicionalmente, reforça a importância de serem consideradas as causas genéticas perante uma síndrome nefrótica resistente à IS.

B. CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, caucasiana, 23 anos de idade, natural do Porto Santo, aparentemente assintomática e sem diagnósticos prévios até aos 23 anos, altura em que iniciou quadro clínico caracterizado por edema periorbitário, urina espumosa, equimoses de difícil resolução nos membros inferiores e superiores com alguns meses de evolução e hipertensão arterial de novo, tendo sido referenciada a consulta de Nefrologia no Funchal, após ter sido documentada albuminúria de 7gramas nas 24 horas. A doente negou episódios de hematuria macroscópica e infeções urinárias de repetição. Negou outras alterações cutâneas, nomeadamente, púrpura ou rash malar. Negou úlceras orais ou nasais, fotossensibilidade, artralgias, xerostomia, xeroftalmia, fenómeno de Raynaud e alterações do trato gastro-intestinal. Negou ainda episódios de tromboflebite e de trombose venosa profunda. Negou história familiar de doença renal, doença genética ou auto-imune, negou internamentos e cirurgias prévias. Negou hábitos tabágicos, alcoólicos e toxifílicos, referiu alergia ao marisco e negou alergias medicamentosas.

Como medicação habitual a doente confirmou apenas a realização de método anticoncepcional combinado desde há vários anos e negou a toma recente de outros fármacos, nomeadamente, com potencial de nefrotoxicidade como anti-inflamatórios não-esteróides, antibióticos, protector gástrico ou outro. Negou também consumo de produtos de ervanárias.

Ao exame objetivo, na primeira consulta, a doente apresentava uma pressão arterial de 165/95mmHg, edema discreto peri-orbitário e do terço inferior dos membros inferiores bilateral e simétrico (godett ++) e três equimoses de pequenas dimensões amarelo-esverdeadas nos membros inferiores em fase de regressão.

Exames complementares requisitados nessa consulta:

Análises laboratoriais: Hb 13.9 g/dL; VS 15mm/h; ureia 19 mg/dL; creatinina 0.68 mg/dL; colesterol total: 362 mg/dL; triglicéridos 284 mg/dL; PCR 0.2 mg/dL (0.1-0.8).

Urina II: Ausência de eritrócitos ou leucócitos, proteínas- 500 g/dL (normal: negativo).

Estudo imunológico: C3- 1.72 mg/dL (0.78-1.52); C4- 0.3 mg/dL (0.16-0.33); CH50- 52 U/mL (23-46); TASSO- 50.5 UL/mL (<200); ANA- 0.1 (negativo se <0.7); Anticorpo anti-Ds-DNA- 0.1 UI/mL (<10).

Estudo da função tiroideia (fT3, fT4 e TSH): Sem alterações.

Estudo dos marcadores virais: Marcadores da infecção pelo vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 negativos.

Eletroforese das proteínas: Hipoalbuminémia e hipogamaglobulinémia.

Ecografia renal: Rins com dimensões conservadas e uma boa diferenciação cortico-medular.

Foi iniciada terapêutica anti-hipertensora com enalapril na dose de 20mg 1 comprimido ao pequeno-almoço e terapêutica dislipidemiante com a associação de ezetimiba 10mg com sinvastatina 20mg 1 comprimido ao jantar. Realizou biópsia renal a 9 de junho de 2004 sendo os achados compatíveis com Doença de lesões mínimas (DLM) com escassos depósitos mesangiais de IgM +. (anexo A)

Tratando-se de uma DLM foi iniciado esquema de corticoterapia oral com prednisolona na dose de 60mg por dia que realizou durante cerca de 8 semanas com redução posterior da dose. A doente manteve proteinúria a rondar os 2 gramas nas 24h pelo que foi assumida corticoresistência. Às 16 semanas de prednisolona optou-se por um esquema de IS alternativo tendo sido associada ciclosporina oral.

Em 2006, por resposta ineficaz à ciclosporina optou-se pela suspensão da IS e repetição da biópsia renal. A biópsia renal realizada a 23 de novembro de 2006 revelou um rim opticamente normal e a conjugação com os aspetos da biópsia renal anterior favoreceu o diagnóstico de DLM. (anexo B) Perante a confirmação de DLM e uma resposta insuficiente à IS de segunda linha, foi iniciado em 2007 esquema de tratamento de micofenolato de mofetil na dose de 1.5g por dia associado a

prednisolona que mantinha, nesta altura, na dose de 20mg por dia alternando com 15mg por dia.

Aos 27 anos, por alteração da residência, a doente foi transferida para a consulta de Nefrologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN). No período entre 2008 e 2016 a doente manteve terapêutica imunossupressora otimizada com micofenolato de mofetil na dose de 2g por dia e prednisolona entre 15 a 20mg/dia. Apesar da IS usada e da pressão arterial adequadamente controlada (quadro 1) sob terapêutica com inibidor da enzima conversora de angiotensina, a doente manteve proteinúria subnefrótica com valores oscilantes entre 1.1 e 2.9 g/dia (quadro 2), ausência de hipoalbuminémia e função renal sem alterações (quadro 3 e 4).

Da restante avaliação analítica seriada, realizada durante o período acima referido, destaca-se a ausência de anemia, valores de glicémia dentro do normal e correção progressiva da dislipidémia (quadro 6). As ecografias renais realizadas durante este período evidenciaram alterações características de glomerulopatia crónica, sem outras alterações relevantes em todo o aparelho urinário. (anexo C) Perante impossibilidade de remissão completa foi repetido estudo etiológico secundário várias vezes ao longo do período de seguimento (quadro 7) e optou-se por realizar nova biópsia renal em dezembro de 2016. A nova biópsia renal apontou como resultado provável a DLM, (anexo D) pelo que se optou por manter a terapêutica imunossupressora.

A doente manteve um bom controlo da pressão arterial, função renal normal e valores de proteinúria entre 1.7 e 2.5 gr nas 24 horas.

No final de 2019 a situação clínica da doente foi discutida em reunião de serviço (Grupo de Patologia Glomerular do CHULN), propôs-se a realização de anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) como IS alternativa e o estudo genético de síndrome nefrótica. Nesta data foi ainda ponderada a realização de uma nova biópsia renal para realização de estudo por microscopia eletrónica no caso de manter ausência de remissão completa à IS e do estudo genético não se mostrar esclarecedor.

Em fevereiro de 2020 foi realizado esquema de duas administrações de 1grama com quinze dias de intervalo de rituximab e iniciada redução da dose de micfenolato de mofetil (250 mg 12 em 12h) e de prednisolona. Na avaliação aos 3 meses após realização de rituximab verificou-se ausência de resposta com manutenção de proteinúria na faixa subnefrótica (proteinúria entre 1 a 1.6g nas 24h).

Em agosto de 2020, com 39 anos, o resultado do teste genético ficou disponível e confirmou a variante c.737G>A p.(Arg246Gln) no homeodomínio do gene LMX1B. Apresentando assim uma mutação no gene LMX1B em heterozigotia o diagnóstico da doente foi alterado para nefropatia associada ao gene de LMX1B.

Na data da consulta foram ativamente procuradas as alterações fenotípicas características da SUP através da anamnese e do exame objetivo. A doente negou alterações vaso-motoras e da audição, confirmou-se que a doente não apresentava distrofias das unhas ou das lúnulas. Não foram observadas aparentes distrofias das articulações dos cotovelos e dos joelhos, as rótulas estavam presentes e a nível dos ossos ilíacos não foram objetivadas alterações. Foram realizadas radiografias da bacia e das rótulas que não revelaram alterações.



Figura 2 - Pés e as dez unhas dos membros inferiores



Figura 1 - Mãos e as dez unhas dos membros superiores



Figura 4 - Aparência das unhas dos membros superiores



Figura 3 - Cotovelo do membro superior esquerdo

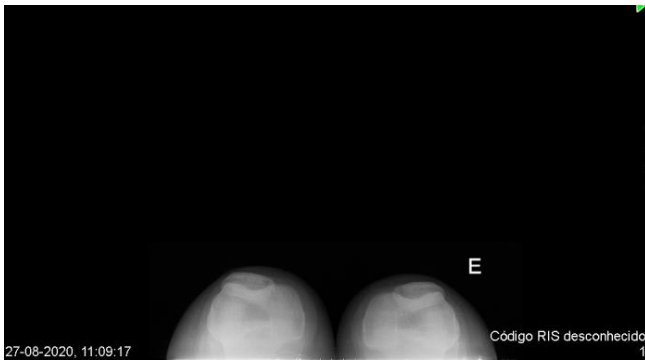


Figura 6 - Radiografia das patelas



Figura 5 - Radiografia da bacia pósterio-anterior

Optou-se pela suspensão completa da IS e otimização da terapêutica renoprotetora. À data da consulta foi interrompido o micofenolato de mofetil, realizado esquema para suspensão da prednisolona e otimizada dose de enalapril que passou de 20mg/dia para 30mg/dia. Na avaliação aos três meses a doente mantinha proteinúria nos valores habituais, função renal estável, pressão arterial controlada e perda de peso decorrente da suspensão da corticoterapia.

A doente foi referenciada para consulta de oftalmologia para despiste da hipertensão ocular e de genética médica para aconselhamento e eventual estudo de familiares.

C. DISCUSSÃO

Embora possa ser realizado durante o período pré-natal (Selby & Morris, 1999), o diagnóstico de SUP é estabelecido em média aos 32 anos (Waziri et al., 2017). Trata-se de uma doença rara multissistémica com hereditariedade autossómica dominante e com potencial de causar elevada morbi-mortalidade, pelo que o diagnóstico precoce é fundamental (Harita et al., 2017). A dificuldade diagnóstica prende-se com o facto de se tratar de uma doença rara com alterações subtis assintomáticas em doentes na maioria das vezes com história familiar negativa, verdadeira ou presumida (Lemley, 2009).

No caso apresentado a doente foi referenciada à consulta de nefrologia aos 23 anos por um quadro de edema peri-orbitário, equimoses de difícil resolução e hipertensão arterial de novo, sendo confirmada a presença de uma síndrome nefrótica. Numa revisão de 123 doentes com SUP pertencentes a 43 famílias diferentes, Sweeney *et al.* verificaram que o envolvimento renal foi diagnosticado em média aos 21.7 anos, embora tenha ocorrido a partir de um ano de idade e até aos 51 anos, o que dependerá pelo menos em parte da expressão fenotípica da doença (Sweeney et al., 2003). Neste caso a manifestação renal ocorreu por volta dos 23 anos, o que vai de encontro à revisão descrita, contudo, embora a apresentação da doença tenha ocorrido no início da idade adulta, a identificação da mutação no gene LMX1B foi diferido cerca de dezasseis anos. Vários fatores poderão ter contribuído para um diagnóstico tardio de SUP no caso descrito, nomeadamente, a ausência de história familiar, a manifestação renal isolada com ausência de manifestações extra-renais, as repetidas biópsias renais a documentarem alterações inespecíficas. Nakata et al. (Nakata et al., 2017) descreveram o caso de uma doente com manifestação inicial de SUP com síndrome nefrótica corticorresistente cujo diagnóstico foi atrasado cerca de dezassete anos por motivos semelhantes ao caso apresentado. Também Andeen et al. (Andeen et al., 2018) reportaram o caso de uma doente com síndrome nefrótica e uma biópsia renal compatível com FSGS em que o diagnóstico SUP foi realizado após dez anos depois do aparecimento de unhas progressivamente distróficas.

O envolvimento renal na SUP pode ocorrer com hematúria isolada, como descrito por Dombros e Katz (Dombros & Katz, 1982) ou, mais frequentemente, com proteinúria isolada ou síndrome nefrótica resistente à corticoterapia (Andeen et al., 2018) (Figueroa-Silva et al., 2016), tal como no caso descrito. Apesar de 70 a 90% dos casos de síndromes nefróticas em crianças com idade superior a um ano correspondam à DLM, esta entidade representa apenas 10 a 15% das síndromes nefróticas idiopáticas no adulto (Vivarelli et al., 2017). Assim, embora dispensável em idade pediátrica, na idade adulta a biópsia renal é fundamental para dirigir o tratamento da síndrome nefrótica. Assim, para esclarecimento da síndrome nefrótica a doente foi submetida a uma biópsia renal, a qual foi concordante com uma DLM. Nesta entidade não são observadas alterações à microscópica ótica, a IMF é geralmente negativa, embora possa existir positividade de baixa intensidade para C3 e IgM, observando-se na microscopia eletrónica um apagamento difuso dos pedicelos (Vivarelli et al., 2017) (Draft, 2020). No caso apresentado, a ausência de alterações na microscopia ótica e uma discreta positividade para IgM numa doente com proteinúria nefrótica levou ao diagnóstico de DLM. Esta glomerulopatia caracteriza-se pelo início súbito (em dias a uma ou duas semanas) de sinais e sintomas marcados de síndrome nefrótica. No presente caso, a doente apresentou-se com síndrome nefrótica, contudo, as alterações descritas eram pouco exuberantes e instalaram-se de forma insidiosa, logo, a apresentação clínica não foi concordante com o diagnóstico histológico. A investigação realizada excluiu causas secundárias de DLM e a ausência de características fenotípicas específicas da SUP levou a que este diagnóstico não fosse considerado, tal como acontece na maioria dos casos com envolvimento renal exclusivo (Nakata et al., 2017) (Andeen et al., 2018).

A doente iniciou o tratamento imunossupressor de primeira linha definido para DLM de etiologia idiopática. As indicações do tratamento da DLM no adulto assentam maioritariamente em extrapolações de estudos realizados em idade pediátrica, estudos observacionais e pequenos ensaios clínicos randomizados (Draft, 2020). A primeira linha terapêutica, para além das medidas dietéticas com restrições de fluídos e de sódio, baseia-se na instituição de corticoterapia, sendo o tempo médio para remissão no adulto cerca de três a quatro meses. Não existem dados que permitam

recomendar o esquema ótimo de corticoterapia, contudo, as orientações das KDIGO publicadas em 2012 e atualizadas em 2020 (Draft, 2020) sugerem a realização de prednisolona na dose 1mg/kg/dia ou, em alternativa, 2mg/kg em dias alternados, numa dose máxima de 80mg/dia ou 120mg em dias alternados. Segundo as mesmas orientações, a dose máxima deve ser mantida pelo menos durante quatro semanas, mesmo que a remissão completa seja atingida mais precocemente, e no máximo por um período de 16 semanas na ausência de critérios de remissão. A redução da dose de prednisolona deve ser realizado pelo menos durante seis meses após a remissão, geralmente com diminuições de 5 a 10mg por semana ou menos (Draft, 2020). Este esquema de redução lenta, sugerido pelas recomendações das KDIGO, tem como objetivo manter a remissão e prevenir as recidivas, contudo, a preocupação com os efeitos tóxicos deste fármaco tem levado alguns autores a proporem esquemas alternativos que visam a diminuição da exposição a doses elevadas de corticoterapia (Nakayama et al., 2002).

Cerca de 10 a 20% dos doentes mantêm proteinúria após as 16 semanas de IS (Vivarelli et al., 2017), definido nas KDIGO como DLM resistente à corticoterapia. Nestas situações é recomendado a repetição da biópsia renal para exclusão de uma FSGS. As lesões de esclerose na FSGS são focais e numa fase inicial da doença ocorrem sobretudo nos glomérulos justa-medulares. Assim, amostras pouco representativas, sobretudo com menos de oito glomérulos, ou biópsias excessivamente superficiais, apenas com córtex externo, podem impedir um diagnóstico histológico correto da doença glomerular e justificar a ausência de resposta à terapêutica imunossupressora. Adicionalmente, tem-se colocado a hipótese da DLM e da FSGS serem um espectro contínuo da mesma doença - síndrome nefrótica idiopática (Tejani, 1985). Neste sentido, o diagnóstico inicial considerado errado poderá não corresponder a uma amostra pouco representativa, mas à fase inicial de uma mesma doença. Esta hipótese baseia-se na lesão podocitária como sendo a lesão primária crítica e a evolução da lesão depender de vários fatores como a continuação da perda de podócitos, comorbilidades associadas como a HTA e a resposta ao tratamento. De facto, a progressão de glomérulos oticamente normais para glomérulos com lesões de

esclerose está descrita desde 1969 e a progressão de DLM para FSGS reportada desde 1985 por Tejani *et al.* (Tejani, 1985).

Ao longo dos anos têm sido realizados esforços para identificação de alterações da expressão genética glomerular e de biomarcadores específicos que permitam o diagnóstico diferencial entre DLM e FSGS. Biomarcadores como o CD44, uma isoforma da hemopexina, ou fatores de permeabilidade circulante como o recetor solúvel da *urokinase* (suPAR) e a *cardiotrofina-like* citocina-1, embora tenham um papel potencial na etiologia das referidas entidades, a sua identificação não permite estabelecer um diagnóstico diferencial. Em relação à expressão genética está demonstrada a expressão aumentada do gene *Angpt4* na DLM, contudo, não foram realizados estudos em relação à FSGS (Maas *et al.*, 2016).

No caso da DLM corticorresistente não está completamente definida qual a melhor alternativa terapêutica. Uma vez que estes doentes desenvolvem doença renal progressiva e numa proporção elevada de casos mostram FSGS na repetição da biópsia renal é frequente adotarem-se as estratégias imunossupressoras da FSGS corticorresistente. Waldman *et al.* descreveram as estratégias de IS em 24 doentes com DLM corticorresistente (Waldman *et al.*, 2007). Quatro doentes realizaram ciclofosfamida, 20 ciclosporina, dois tacrolimus e quatro micofenolato de mofetil. A taxa de remissão (completa ou parcial) ocorreu em 50%, 45%, 50% e 25% dos doentes, respetivamente. Nenhuma das estratégias imunossupressoras alternativas tem mostrado particular vantagem. Baseado em estudos randomizados dos anos noventa do grupo de Ponticelli (Ponticelli *et al.*, 1993) e de Appel (City *et al.*, 1999), as recomendações das KDIGO sugerem como segunda linha terapêutica os inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) associados a uma dose reduzida de prednisolona. É sugerida a ciclosporina (de 3 a 5 mg/kg/dia) ou o tacrolimus (0,05 a 0,1mg/kg/dia) durante pelo menos seis meses e, no caso de remissão (parcial ou completa) a continuação do fármaco até aos 12 meses com posterior redução de 25% da dose a cada dois meses. Esta linha terapêutica induz remissão em 60-70% dos doentes, contudo, a taxa de recidiva é elevada assim que é descontinuado o inibidor

da calcineurina tornando-se alguns doentes dependentes de doses reduzidas do fármaco para manterem a remissão (Ponticelli et al., 1993)(City et al., 1999).

Em caso de falência ou intolerância aos inibidores da calcineurina recomenda-se que seja considerada a realização de nova biópsia renal e ponderada IS alternativa, nomeadamente, com micofenolato de mofetil na dose de 500 a 1000 mg duas vezes por dia durante um a dois anos e, mais recentemente, com rituximab (Draft, 2020).

O rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico com ligação específica aos linfócitos CD20+. Ainda que a sua utilização esteja mais estudada em idade pediátrica, nos últimos anos têm surgido várias publicações mostrando benefícios para induzir ou manter remissões em doentes com DLM ou FSGS na idade adulta. Panupong *et al.*, em 2020 publicaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre o uso de rituximab em adultos com DLM ou FSGS resistentes ao tratamento inicial ou *naive* de tratamento. De 699 artigos foram selecionados 16 para a revisão sistemática e 14 para a meta-análise, tendo sido incluídos 221 doentes (170 com DLM e 51 com FSGS) (Hansrivijit et al., 2020). A taxa de remissão completa ou parcial após tratamento com rituximab nos doentes com DLM foi de 74.7% e 5.6%, respetivamente, sendo a taxa de remissão inferior nos doentes com FSGS. Os autores concluem que o uso deste fármaco apresenta *outcomes* favoráveis nos doentes com DLM e FSGS, contudo, por não existirem estudos comparativos com o tratamento *standart* ou com tratamento concomitante ainda não é possível assegurar a sua superioridade ou não inferioridade (Hansrivijit et al., 2020). Existem vários ensaios clínicos em curso que pretendem demonstrar o benefício deste fármaco. O estudo NCT03298698 pretende avaliar a eficácia do rituximab em comparação com corticoterapia contínua no tratamento da síndrome nefrótica idiopática sem resposta às oito semanas de tratamento com corticoterapia. O estudo francês Rituximab *from the first episode of idiopathic nephrotic syndrome* (RIFIREINS) tem como principal objetivo demonstrar a superioridade do uso de rituximab (2 injeções separadas por uma semana de 375mg/m², em doentes com desmame completo de corticoterapia depois de nove semanas de tratamento) na redução do risco de recidivas após 12 meses de follow-up (Kronbichler et al., 2019).

A dose de rituximab utilizada no tratamento da DLM ainda não está estabelecida existindo diferentes protocolos (Hansrivijit et al., 2020). Os protocolos mais utilizados são a dose única (1 grama ou 375 mg/m²) ou o regime aprovado no tratamento do linfoma não-Hodgkin (4 doses de 375 mg/m², com uma semana de intervalo entre cada dose) (Kronbichler et al., 2019) (Gauckler et al., 2020).

No caso apresentado, após constatação de resistência à corticoterapia foi repetida biópsia renal por duas ocasiões e, perante a confirmação de DLM foram instituídos esquemas de IS alternativos. A doente realizou ciclosporina durante 18 meses, alterado para micofenolato de mofetil por ausência de remissão completa. Aos treze anos de terapêutica com antimetabolito e dezasseis anos de corticoterapia a doente mantinha proteinúria na faixa subnefrótica. Perante a emergência da utilização de rituximab nas síndromes nefróticas resistentes a múltiplos fármacos foi decidido por esta alternativa com vista à suspensão da IS prévia. Em simultâneo, face à resistência aos vários imunossuppressores, mesmo na ausência de história familiar, foi proposto estudo genético de síndromes nefróticas.

As causas genéticas são responsáveis por uma proporção significativa de FSGS corticorresistentes. As mutações em genes que codificam proteínas expressas nos podócitos e na fenda diafragmática ou noutros componentes da barreira de filtração glomerular, nomeadamente na MBG ou no endotélio fenestrado, são responsáveis pelas formas genéticas das podocitopatias. Sadowski et al. pesquisaram a existência de mutações em 27 genes associados a FSGS corticorresistente em 2016 doentes com síndrome nefrótica corticorresistente (Sadowski et al., 2015). Os autores detetaram mutações em cerca de 50% dos doentes com idade entre os quatro e os doze meses e, ainda que esta proporção tenha diminuído à medida que a idade dos doentes aumentou, nos adultos jovens (19 aos 25 anos) foram identificadas mutações em 21% dos doentes com síndrome nefrótica corticorresistente (Sadowski et al., 2015). Na referida faixa etária destacaram-se as mutações nos genes INF2, NPSH2, WT1 e TRPC6 (Sadowski et al., 2015). Assim, embora mais frequentes em crianças, as causas genéticas devem ser ativamente procuradas em adultos jovens, sobretudo em casos

de corticorresistência, ou em doentes com história familiar positiva de doença renal (Vivarelli et al., 2017).

A identificação de uma mutação no gene LMX1B alterou o diagnóstico e a terapêutica da doente. Não existindo critérios clínicos ou imagiológicos que uniformizem o diagnóstico da SUP, este é realizado com base no fenótipo e na avaliação genética (Lemley, 2009). No caso apresentado o diagnóstico de nefropatia a LMX1B foi realizado exclusivamente pelo estudo genético perante a ausência de manifestações extra-renais desta síndrome. A doente do caso apresenta uma mutação heterozigótica na variante c.737G>A p.(Arg246Gln). Esta mutação resulta na substituição do aminoácido arginina por glutamina no codão 246. O resíduo Arg246 localiza-se no homeodomínio associando-se assim, esta mutação, a pior prognóstico com maior progressão para DRC terminal quando comparado com SUP típico (Isojima et al., 2014) (Konomoto et al., 2016). Apesar da escassa informação na literatura, a evolução desfavorável para DRC terminal parece superior nestes doentes na ausência de tratamento com IECAS/ARA. Esta mutação tem sido associada a envolvimento renal exclusivo, pensa-se que a atividade transcripcional parcial que esta mutação produz seja suficiente para o normal desenvolvimento das unhas e das rótulas mas não dos glomérulos (Konomoto et al., 2016)(Isojima et al., 2014). Também está descrito que esta mutação leva a dano podocitário que varia ao longo dos anos e que se manifesta com várias alterações histológicas (Konomoto et al., 2016).

As biópsias realizadas no caso descrito mostraram alterações inespecíficas na microscopia ótica e na imunofluorescência que levaram ao diagnóstico repetido de DLM. Contudo, em nenhuma das biópsias foi realizada microscopia eletrónica nem utilizada coloração com ácido fosfotúngstico ou ácido tânico. De facto, segundo a literatura, é frequente a obtenção de diagnósticos errados na SUP através da biópsia renal uma vez que geralmente não têm alterações específicas na microscopia ótica (Boyer et al., 2013)(Lemley, 2009) (Tigchelaar et al., 2015) (Albishri, 2014) (Najafian et al., 2017). As recomendações das KDIGO aconselham a realização da microscopia eletrónica uma vez que, embora não esteja disponível de forma rotineira na maioria dos países, pode acrescentar informação adicional que seja determinante para o correto diagnóstico histológico (Point et al., 2020). No caso descrito, apesar da biópsia

renal não permitir o diagnóstico definitivo, a utilização de microscopia eletrônica poderia ter determinado um diagnóstico mais precoce desta entidade.

A identificação da mutação no gene LMX1B permitiu alterar o seguimento e o tratamento da doente. A mutação no gene LMX1B leva à desregulação da produção de colagénio e a corticoterapia não tem efeito nesta desregulação, logo, no caso descrito o curso clínico com ausência de resposta não só à corticoterapia como à restante IS mostrou-se favorável à existência de uma doença genética. Após a identificação da mutação foi descontinuada a terapêutica imunossupressora sem agravamento da proteinúria. Tal como no caso reportado, Nakata et al. descreveram uma doente com diagnóstico de SUP em que a suspensão da corticoterapia não condicionou o agravamento da síndrome nefrótica, o que favorece a referida abordagem (Nakata et al., 2017).

Tratando-se de uma doença genética, não é surpreendente que não exista um tratamento específico para o envolvimento renal. Com o objetivo de atrasar o declínio da TFG foram concentrados esforços na otimização das medidas anti-proteinúricas e, apesar do controlo adequado da pressão arterial ao longo dos anos, a otimização da dose de enalapril permitiu uma redução adicional da proteinúria, tal como descrito noutros casos (Najafian et al., 2017). O controlo da proteinúria e a manutenção de uma função renal normal ao longo dos 16 anos de seguimento serão fatores preditores de um bom prognóstico renal no caso descrito.

Em conclusão, este caso demonstra a necessidade de serem consideradas as causas genéticas perante uma síndrome nefrótica resistente à IS mesmo na ausência de história familiar. Apesar da inexistência de um tratamento dirigido para a SUP, o diagnóstico permitiu a suspensão da terapêutica imunossupressora, evitando os efeitos tóxicos da sua utilização a longo-prazo. Adicionalmente, permitiu estabelecer um prognóstico renal adequado e manter um seguimento multidisciplinar apropriado à SUP.

D. BIBLIOGRAFIA

- Albishri, J. (2014). Arthropathy and proteinuria: Nail-Patella syndrome revisited. *GMS German Medical Science*, 12, 1–5. <https://doi.org/10.3205/000201>
- Andeen, N. K., Schleit, J., Blosser, C. D., Dorschner, M. O., Hisama, F. M., & Smith, K. D. (2018). LMX1B-Associated Nephropathy With Type III Collagen Deposition in the Glomerular and Tubular Basement Membranes. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(2), 296–301. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.023>
- Bello, R., Baptista, J., Silvério, C., & Pinheiro, L. A. (2011). *Síndrome Unha-Rótula: Caso Clínico*. 69(2), 255–259.
- Bongers, E. M. H. F., de Wijs, I. J., Marcelis, C., Hoefsloot, L. H., & Knoers, N. V. A. M. (2008). Identification of entire LMX1B gene deletions in nail patella syndrome: Evidence for haploinsufficiency as the main pathogenic mechanism underlying dominant inheritance in man. *European Journal of Human Genetics*, 16(10), 1240–1244. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.83>
- Bongers, E. M. H. F., Huysmans, F. T., Levtchenko, E., de Rooy, J. W., Blickman, J. G., Admiraal, R. J. C., Huygen, P. L. M., Cruysberg, J. R. M., Toolens, P. A. M. P., Prins, J. B., Krabbe, P. F. M., Borm, G. F., Schoots, J., van Bokhoven, H., van Remortele, A. M. F., Hoefsloot, L. H., van Kampen, A., & Knoers, N. V. A. M. (2005). Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *European Journal of Human Genetics*, 13(8), 935–946. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201446>
- Boyer, O., Woerner, S., Yang, F., Oakeley, E. J., Linghu, B., Gribouval, O., Tête, M. J., Duca, J. S., Klickstein, L., Damask, A. J., Szustakowski, J. D., Heibel, F., Matignon, M., Baudouin, V., Chantrel, F., Champigneulle, J., Martin, L., Nitschké, P., Gubler, M. C., ... Antignac, C. (2013). LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(8), 1216–1222. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013020171>
- Burghardt, T., Kastner, J., Suleiman, H., Rivera-Milla, E., Stepanova, N., Lottaz, C.,

- Kubitza, M., Böger, C. A., Schmidt, S., Gorski, M., De Vries, U., Schmidt, H., Hertting, I., Kopp, J., Rasclé, A., Moser, M., Heid, I. M., Warth, R., Spang, R., ... Witzgall, R. (2013). LMX1B is essential for the maintenance of differentiated podocytes in adult kidneys. *Journal of the American Society of Nephrology*, *24*(11), 1830–1848. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012080788>
- Chen, H., Lun, Y., Ovcchinnikov, D., Kokubo, H., Oberg, K. C., Pepicelli, C. V, Gan, L., & Lee, B. a. (1998). Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of LMX1B in human nail patella syndrome. *Nature Genetics*, *18*(3), 231–236. <https://doi.org/10.1038/ng0598-51>
- City, I., Foundation, C. C., & Foundation, L. M. (1999). *A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis*. *M A R C A . P O H L , W E N D Y E . H O Y , D O U G R . M A X W E L L , and C H E R Y L L . K U N I S*, *. 56*, 2220–2226.
- Dombros, N., & Katz, A. (1982). Nail Patella-Like Renal Lesions in the Absence of Skeletal Abnormalities. *American Journal of Kidney Diseases*, *1*(4), 237–240. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(82\)80060-7](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(82)80060-7)
- Draft, P. R. (2020). *Kdigo Clinical Practice Guideline on Glomerular Diseases*, June.
- Dunston, J. A., Lin, S., Park, J. W., Malbroux, M., & McIntosh, I. (2005). Phenotype severity and genetic variation at the disease locus: An investigation of nail dysplasia in the Nail Patella Syndrome. *Annals of Human Genetics*, *69*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2004.00133.x>
- Figueroa-Silva, O., Vicente, A., Agudo, A., Baliu-Piqué, C., Gómez-Armayones, S., Aldunce-Soto, M. J., Inarejos Clemente, E. J., Navallas Irujo, M., Gutiérrez de la Iglesia, D., & González-Enseñat, M. A. (2016). Nail–patella syndrome: report of 11 pediatric cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *30*(9), 1614–1617. <https://doi.org/10.1111/jdv.13683>
- Gauckler, P., Shin, J. Il, Alberici, F., Audard, V., Bruchfeld, A., Busch, M., Cheung, C. K., Crnogorac, M., Delbarba, E., Eller, K., Faguer, S., Galesic, K., Griffin, S., Hrušková,

- Z., Jeyabalan, A., Karras, A., King, C., Kohli, H. S., Maas, R., ... Kronbichler, A. (2020). Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis - What is known and what is still unknown? *Autoimmunity Reviews*, *19*(11), 102671. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102671>
- Ghoumid, J., Petit, F., Holder-Espinasse, M., Jourdain, A. S., Guerra, J., Dieux-Coeslier, A., Figeac, M., Porchet, N., Manouvrier-Hanu, S., & Escande, F. (2016). Nail-Patella Syndrome: Clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *European Journal of Human Genetics*, *24*(1), 44–50. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.77>
- Hansrivijit, P., Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., & Ghahramani, N. (2020). Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01797-7>
- Harita, Y., Kitanaka, S., Isojima, T., Ashida, A., & Hattori, M. (2017). Spectrum of LMX1B mutations: from nail–patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatric Nephrology*, *32*(10), 1845–1850. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3462-x>
- Isojima, T., Harita, Y., Furuyama, M., Sugawara, N., Ishizuka, K., Horita, S., Kajiho, Y., Miura, K., Igarashi, T., Hattori, M., & Kitanaka, S. (2014). LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *29*(1), 81–88. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft359>
- KDIGO. (2020). Kdigo Clinical Practice Guideline on the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease, *January*.
- Konomoto, T., Imamura, H., Orita, M., Tanaka, E., Moritake, H., Sato, Y., Fujimoto, S., Harita, Y., Hisano, S., Yoshiura, K. I., & Nuno, H. (2016). Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with LMX1B mutation. *Nephrology*, *21*(9), 765–773. <https://doi.org/10.1111/nep.12666>
- Krämer, B. K., & Schweda, F. (1997). Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study). Ramipril Efficiency in Nephropathy study. *Lancet*, *350*(9079), 1997.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)26036-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)26036-8)

- Kronbichler, A., Gauckler, P., & Bruchfeld, A. (2019). Rituximab in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1–3. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz205>
- Larsson, N. G., Wang, J., Wilhelmsson, H., Oldfors, a, Rustin, P., Lewandoski, M., Barsh, G. S., & Clayton, D. a. (1998). 1998 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturegenetics>. *Nature Genetics*, 18(3), 231–236. <https://doi.org/10.1038/ng0598-51>
- Lemley, K. V. (2009). Kidney disease in nail-patella syndrome. *Pediatric Nephrology*, 24(12), 2345–2354. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0836-8>
- Lille, F. C. H. U., Lille, C. H. U., Corresponding, F., Clinique, V., Lille, C. H. U., & Tel, L. C. (2018). *Radiological aspects of normal patella development*.
- López-Arvizu, C., Sparrow, E. P., Strube, M. J., Slavin, C., Deoleo, C., James, J., Hoover-Fong, J., Mcintosh, I., & Tierney, E. (2011). Increased symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and major depressive disorder symptoms in nail-patella syndrome: Potential association with LMX1B loss-of-function. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 156(1), 59–66. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31138>
- Louboutin, L., Wascher, D., & Neyret, P. (2017). Management of patellar problems in skeletally mature patients with nail–patella syndrome. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 25(10), 3012–3016. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4044-y>
- Maas, R. J., Deegens, J. K., Smeets, B., Moeller, M. J., & Wetzels, J. F. (2016). Minimal change disease and idiopathic FSGS: Manifestations of the same disease. *Nature Reviews Nephrology*, 12(12), 768–776. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.147>
- Mira, A. R., Garagarza, C., Correia, F., Fonseca, I., & Rodrigues, R. (2017). Manual de Nutrição e Doença Renal. In *Associação Portuguesa dos Nutricionistas*.

- Najafian, B., Smith, K., Lusco, M. A., Alpers, C. E., & Fogo, A. B. (2017). AJKD Atlas of Renal Pathology: Nail-Patella Syndrome–Associated Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, *70*(4), e19–e20.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.001>
- Nakata, T., Ishida, R., Mihara, Y., Fujii, A., Inoue, Y., Kusaba, T., Isojima, T., Harita, Y., Kanda, C., Kitanaka, S., & Tamagaki, K. (2017). Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation. *BMC Nephrology*, *18*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0516-7>
- Nakayama, M., Katafuchi, R., Yanase, T., Ikeda, K., Tanaka, H., & Fujimi, S. (2002). Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, *39*(3), 503–512.
<https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.31400>
- Park, S., Jamshidi, Y., Vaideanu, D., Bitner-Glindzicz, M., Fraser, S., & Sowden, J. C. (2009). Genetic risk for primary open-angle glaucoma determined by LMX1B haplotypes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *50*(4), 1522–1530.
<https://doi.org/10.1167/iovs.08-2483>
- Point, D. P., Point, P. P., & Mcd, C. (2020). *KDIGO chapter 5 . minimal change disease in adults* (Issue Mcd, pp. 177–214).
- Ponticelli, C., Rizzoni, G., Edefonti, A., Altieri, P., Rivolta, E., Rinaldi, S., Ghio, L., Lusvarghi, E., Gusmano, R., Locatelli, F., Pasquali, S., Castellani, A., & Della Casa-Alberighi, O. (1993). A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney International*, *43*(6), 1377–1384.
<https://doi.org/10.1038/ki.1993.194>
- Price, A., Cervantes, J., Lindsey, S., Aickara, D., & Hu, S. (2018). Nail-patella syndrome: Clinical clues for making the diagnosis. *Cutis*, *101*(2), 126–129.
- Pugh, D., Gallacher, P. J., & Dhaun, N. (2019). Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, *79*(4), 365–379. <https://doi.org/10.1007/s40265-019->

- Roller, B. L., & Dyer, R. B. (2017). Iliac "horns." *Abdominal Radiology*, *42*(12), 2953–2954. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1215-3>
- Sadowski, C. E., Lovric, S., Ashraf, S., Pabst, W. L., Gee, H. Y., Kohl, S., Engelmann, S., Vega-Warner, V., Fang, H., Halbritter, J., Somers, M. J., Tan, W., Shril, S., Fessi, I., Lifton, R. P., Bockenhauer, D., El-Desoky, S., Kari, J. A., Zenker, M., ... Zolotnistskaya, A. (2015). A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, *26*(6), 1279–1289. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050489>
- Sawamura, H., Aihara, M., & Araie, M. (2014). Juvenile onset of ocular hypertension associated with de novo nail-patellar syndrome. *Journal of Glaucoma*, *23*(2), 122–125. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182953b08>
- Selby, D. M., & Morris, D. (1999). Primary fetal hydrothorax with lymphangiectasia, pulmonary situs inversus and abnormal tracheo-bronchial tree [2]. *Prenatal Diagnosis*, *19*(3), 288–289. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199903\)19:3<288::AID-PD529>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199903)19:3<288::AID-PD529>3.0.CO;2-F)
- Starace, M., Di Altobrando, A., Alessandrini, A., & Piraccini, B. M. (2019). A Double case of nail-patella syndrome in the same family: The importance of nail changes as diagnostic clues for renal involvement. *Skin Appendage Disorders*, *5*(6), 405–408. <https://doi.org/10.1159/000501046>
- Su, X., Zhang, L., Lv, J., Wang, J., Hou, W., Xie, X., & Zhang, H. (2016). Effect of statins on kidney disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, *67*(6), 881–892. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.016>
- Sweeney, E., Fryer, A., Mountford, R., Green, A., & McIntosh, I. (2003). Nail patella syndrome: A review of the phenotype aided by developmental biology. *Journal of Medical Genetics*, *40*(3), 153–162. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.3.153>

- Tejani, A. (1985). Morphological transition in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron*, *39*(3), 157–159.
- Tigchelaar, S., Koëter, S., De Rooy, J., Hannink, G., Van Kampen, A., & Bongers, E. (2016). Radiological characteristics of the knee joint in nail patella syndrome. *Bone and Joint Journal*, *98B*(4), 483–489. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B4.37025>
- Tigchelaar, S., Lenting, A., Bongers, E. M. H. F., & van Kampen, A. (2015). Nail patella syndrome: Knee symptoms and surgical outcomes. A questionnaire-based survey. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*, *101*(8), 959–962. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2015.09.033>
- Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., & Emma, F. (2017). Minimal change disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *12*(2), 332–345. <https://doi.org/10.2215/CJN.05000516>
- Waldman, M., Crew, R. J., Valeri, A., Busch, J., Stokes, B., Markowitz, G., D'Agati, V., & Appel, G. (2007). Adult minimal-change disease: Clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *2*(3), 445–453. <https://doi.org/10.2215/CJN.03531006>
- Waziri, T. M., Milants, A., Bollineni, V., & Maeseneer, M. (2017). *Hips Don ' t Lie : Fong Disease*. *101*(1), 1–2.
- Witzgall, R. (2017). Nail-patella syndrome. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, *469*(7–8), 927–936. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2013-z>
- Wright, J. T., Williamson, J. D., & Whelton, P. K. (2015). A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*, *373*(22), 2103–2116. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1511939>

E. ANEXOS

ANEXO A

BIÓPSIA RENAL 09.06.2004 - ESTUDO MORFOLÓGICO

Para microscopia ótica foi enviado um fragmento com cortical e medula de 8mm e com 7 glomérulos. No fragmento de IMF contamos 8 glomérulos.

Glomérulos: Não há alterações a nível dos glomérulos.

Tubos: Os túbulos não têm alterações.

Interstício: O interstício não tem alterações.

Vasos: Os vasos não têm alterações.

IMF: 8 glomérulos com escassos depósitos mesangiais de IgM + (escassos).

Conclusão: Doença de lesões mínimas.

ANEXO B

BIÓPSIA RENAL 23.11.2006 - ESTUDO MORFOLÓGICO

Foi enviado um fragmento da cortical com 12 glomérulos e sem cápsula renal.

Glomérulos: Os glomérulos não têm alterações relevantes significativas. Apenas alguns têm muito escasso aumento do mesângio, muito ligeiras sinéquias e a nível dos podócitos apenas notamos gotas de reabsorção proteica no citoplasma. As paredes capilares não têm alterações e não são evidentes quaisquer lesões de esclerose segmentar.

Tubos: A massa tubular está preservada, sem alterações.

Interstício: O interstício não tem alterações, sem qualquer fibrose.

Vasos: Os vasos não têm alterações.

IMF: Não foi enviado fragmento.

Em relação à biópsia renal de 09.06.2004 não há alterações relevantes.

Conclusão: Rim opticamente normal. A conjugação com os aspetos da biópsia renal anterior favorece o diagnóstico de doença de lesões mínimas.

ANEXO C

ECOGRAFIA ABDOMINAL, RENAL, VESICAL E GINECOLÓGICA (03.01.2011)

→ **Ecografia abdominal:**

Fígado de dimensões normais, contornos regulares, ecoestrutura homogénea e sem sinais de lesões focais. Vias biliares intra e extra-hepáticas de calibre normal. Vesícula biliar distendida, de parede fina, sem sinais de litíase ou alteação do conteúdo.

Segmentos visualizados do pâncreas sem alterações dignas de registo. Baço de dimensões normais e ecoestrutura homogénea.

→ **Ecografia renal:**

Rins de dimensões normais, com eixo bipolar de 10.5cm à direita e 11.1cm à esquerda, de contornos regulares, sendo normal a espessura do parênquima. Salienta-se moderado aumento da ecogenicidade cortical, sendo a ecogenicidade das pirâmides renais/medular normal. Aspetos que sugerem glomerulopatia. Sem sinais de lesões focais, bilateralmente.

→ **Ecografia Vesical:**

Bexiga em moderada repleção, sem lesões parietais proliferativas ou alterações do conteúdo.

→ **Ecografia Ginecológica:**

Útero de dimensões normais, medindo 67mm de eixo longitudinal, 31 mm de diâmetro antero-posterior e 40mm de diâmetro transversal. Estrutura do miométrio sem alterações dignas de registo. Endométrio em fase menstrual. Ovários de dimensões normais, com maior eixo de 37 mm à direita e 27mm à esquerda. Não se

identificam em ambas as regiões anexiais lesões quísticas ou sólidas com significado patológico. Ausência de líquido livre no fundo saco de Douglas

ANEXO D

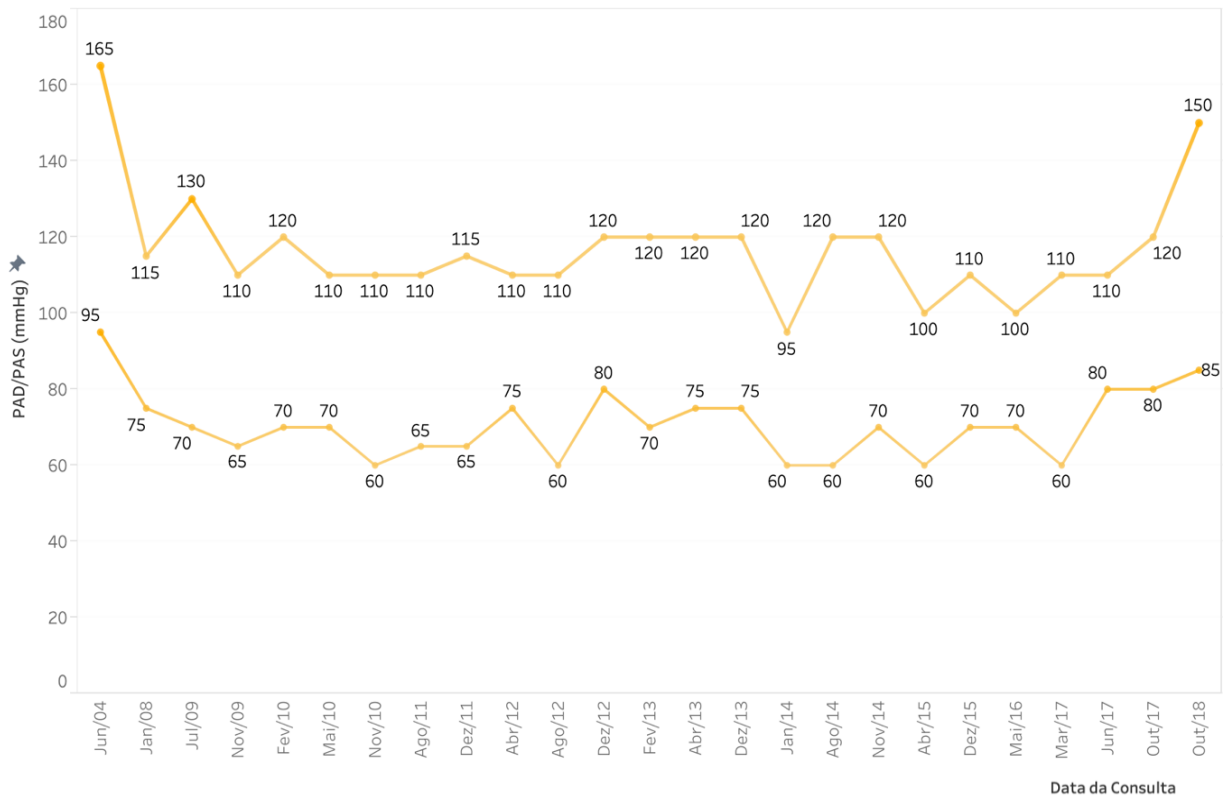
BIÓPSIA RENAL 03.11.2016 - RELATÓRIO ANATOMOPATOLÓGICO

Produtos a analisar: 1HB- biópsia renal- 2 fragmentos (2 frascos).

Descrição Microscópica: Dois frascos, um deles contendo 3 fragmentos com comprimentos entre cerca de 2 e 4 mm fixados em formol, o restante com um fragmento fresco com 6 mm de comprimento que se congelou. O material fixado em formol interessou apenas tecido muscular, tecido adiposo e pequeno feixe nervoso sem particularidades. O fragmento para estudo em imunofluorescência interessou cortical de rim com 4 glomérulos em que não se observaram depósitos nas pesquisas de IgG, IgA, IgM, C1q, C3 e C4. Recuperada a reserva do fragmento congelado para fixação em formol e inclusão em parafina, em cortes mais fundos, observou-se um total de 12 glomérulos. Embora com acentuados artefactos, devidos a congelação e fixação tardia, os glomérulos estão aparentemente dentro dos limites do normal. Também não se reconhecem alterações dos tubos, interstício e vasos intersectados (artérias e arteríolas). A pesquisa de depósitos de substância amilóide pelo vermelho de congo foi negativa.

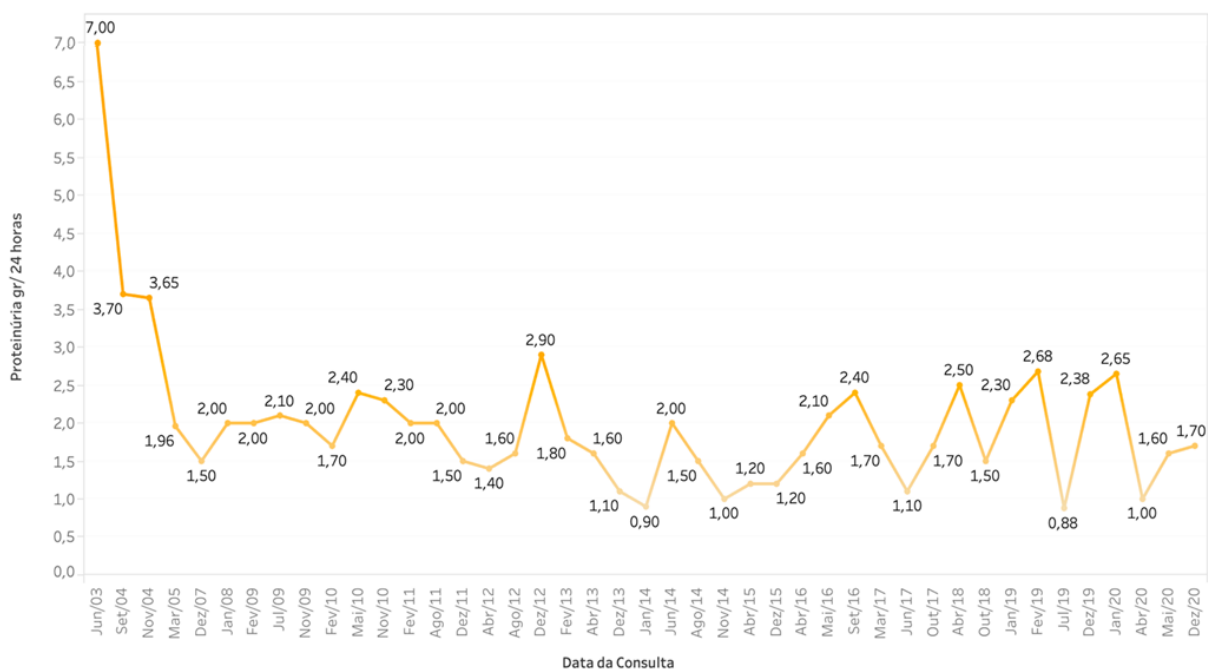
Diagnóstico: Amostra com limitações técnicas (em parte não representativa, em parte com artefactos de congelação e fixação). Provável doença de lesões mínimas.

Quadro 1- Evolução da pressão arterial



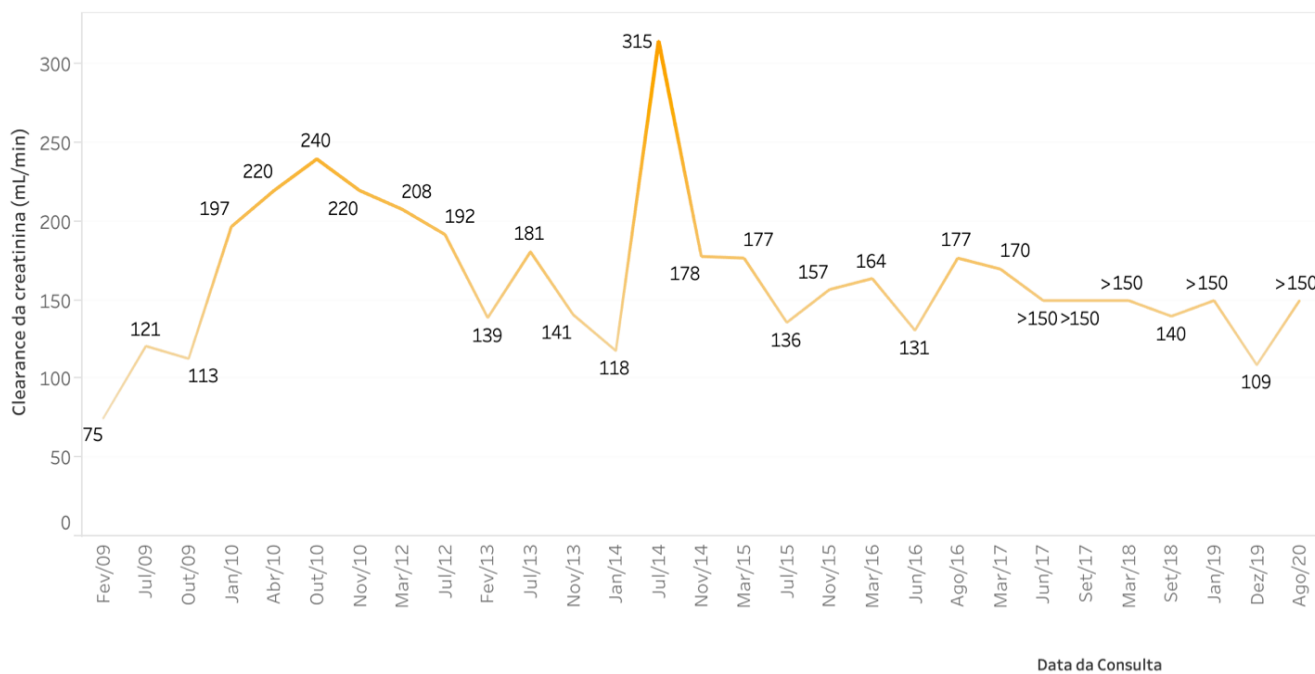
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica

Quadro 2: Evolução da proteinúria

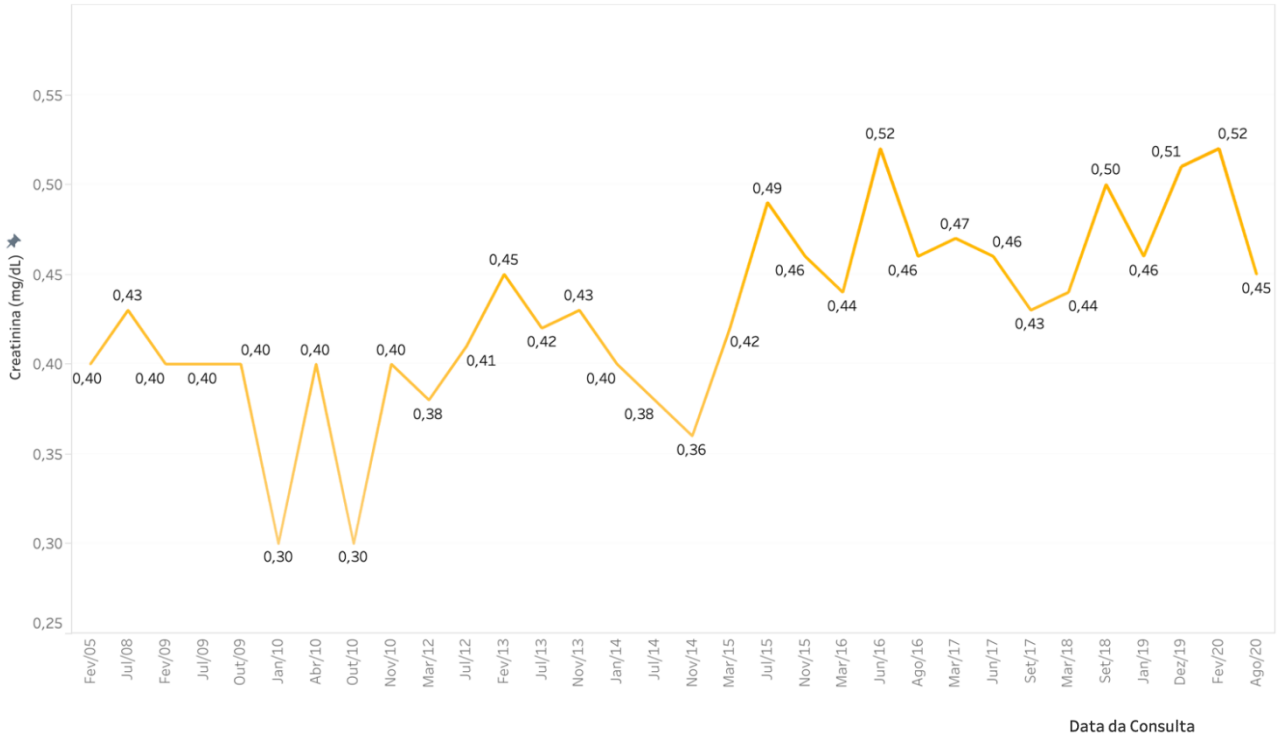


gr/24horas: gramas/24horas

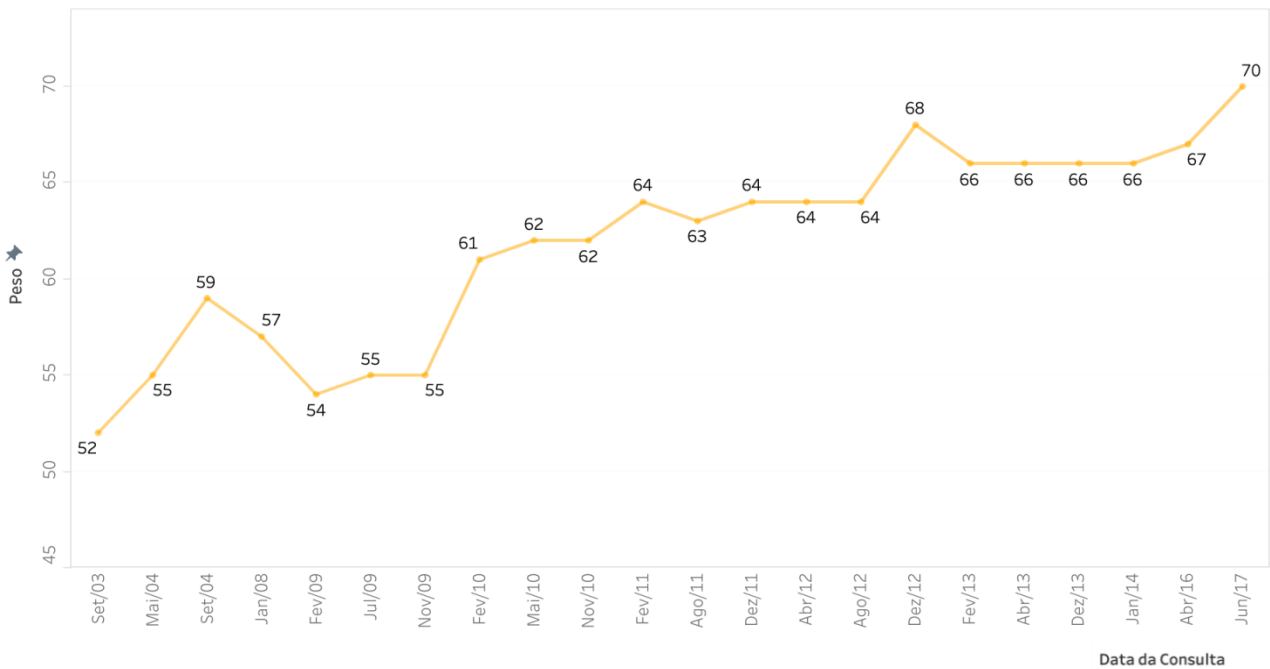
Quadro 3: Evolução da clearance da creatinina



Quadro 4: Evolução da creatinina



Quadro 5: Evolução do peso



Peso em Kg

Quadro 6: Avaliação laboratorial ao longo dos anos

	Unidade	Valor de Ref.	18.07.2008	22.10.2009	28.11.2010	12.03.2012	18.01.2014	25.03.2015	11.03.2016	04.01.2017	22.03.2018	27.02.2019	19.08.2020
Hb	g/dL	12.0-15.3	13.7	13.4	14.8	14.3	14.3	14.8	14.4	13.4	13.9	13.3	11.8
Leucócitos	X10 ⁹ /L	4.0-11.0	8.40	9.24	13.66	11.28	11.98	11.20	10.59	19.80	13.64	11.47	9.76
Plaquetas	X10 ⁹ /L	150-450		316	348	353	323	242	328	319	256	296	343
V.S.	mm	≤12		12	11		37	5	15		17	17	
PCR	mg/dL	<0.5	0.82		0.1			0.110	0.090		0.100		0.160
Glicose	mg/dL	70-110	85	92	97	101		82			85		95
Ureia	mg/dL	16-49	13	14	18	20	16	17	15	15	18		12
Creatinina	mg/dL	0.5-0.9	0.43	0.4	0.4	0.38	0.40	0.42	0.44	0.42	0.44	0.47	0.45
Clear Creat	mL/min	80-125		113	220	208	118	117			>150		
Ácido úrico	mg/dL	2.4-5.7	3.1	2.9	3.9	4.2		5.1	4.5	3.8	3.7		
Proteínas totais	g/dL	6.6-8.7	6.1	6.1		6.5	6.2					5.7	
Albumina	g/dL	3.5-4.2	4.2	5.4			3.9	4.1	4.0				3.7
Colesterol total	mg/dL	<180	295	313	218	225	198	172	177	218		222	202

Triglicéridos	mg/dL	<150	193	191	83	132	109	107		256			195
A.S.T.	U/L	0-32	20	14	19.9	16							
A.L.T.	U/L	0-33	25	12		13			27	17			
Potássio	mmol/L	3.5-5.1	4.2	4.0	4.2	4.6	5.3	5.0	4.8	4.7	4.3	4.7	4.1
Sódio	mmol/L	135-145	138	137	136	139	137	139	137	145	138	142	141
Cloretos	mmol/L	98.107				102	105	102	102	105	102	104	105
Cálcio	mg/dL	8.6-10.2		9.0	9.3		9.4	9.3	9.4	9.1		8.9	9.0
Fósforo	mg/dL	2.4-5.1		4.0		4.0	3.7	3.4	4.0	3.0		2.7	3.0
PTH	pg/mL	14-72		17.1	17		23.7	33.9					
FT3	ng/dL	0.85-1.70	1.8										
FT4	ng/dL		1.15										
TSH	uU/mL	0.3-4.20	1.97										

Quadro 7: Estudo etiológico secundário da doença glomerular

	Unidade	V.R.	20.01.2009	08.07.2009	27.10.2010	01.2011	01.08.2011	14.03.2014	01.07.2015	31.08.2016	21.09.2018	09.01.2020
Anti-VHC												Neg.
Ag Hbs			2.0	2.1	2.3	2.0	1.5					Neg.
Anti-Hbc total			Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.					Neg.
VIH-1												Neg.
VIH-2												Neg.
ANA			Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.		
Ac. Anti-Ds-DNA	UI/mL	<300	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	<200	Neg.	Neg.		
C3	mg/dL	90-180	40	187	161	157	168	151	147	144	174	
C4	mg/dL	10-40	67	47.9	37.4	43	44	38	37	36	41	
CH50	U/mL	31.6-57.6							62.0	55.5		
A. HLA-B27		≥ 70%							Neg.	Neg.		
Anti RNP			Neg.	Neg.	Neg.	Neg.						
Anti-Ro			Neg.	Neg.								

V.R.: Valor de referência; Neg.: Negativo; Anti-VHC: anticorpos vírus da hepatite C; Ag HBs: antígeno de superfície do vírus da hepatite B; Anti-Hbc total: anticorpo contra o core do vírus da hepatite B; VIH-1: Vírus de imunodeficiência humana 1; VIH-2: Vírus de imunodeficiência humana 2; ANA: anticorpos antinucleares; Ac. Anti Ds-DNA: Autoanticorpos anti-DNA de dupla hélice; C3: Complemento 3; C4: Complemento 4; CH50: Complemento total CH50; A. HLA-B27: Antígeno HLA-B27; Anti-RNP: Anticorpos contra ribonucleoproteínas;