



## **Glomeruloesclerose segmentar e focal familiar: a associação com mutação no gene COL4A5, no interior da Amazônia**

Familial segmental and focal glomerulosclerosis: the association with mutation in the COL4A5 gene, in the interior of the Amazon

Glomeruloesclerosis familiar segmentaria y focal: la asociación con mutación en el gen COL4A5, en el interior de la Amazonía

Antonio Saulo Leão Pantoja<sup>1</sup>, Aline Patrícia Garcia Liberal<sup>1</sup>, Junio Aguiar Azevedo<sup>1</sup>.

### **RESUMO**

**Objetivo:** Relatar um caso de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) familiar no interior da Amazônia. **Detalhamento de caso:** O relato de um paciente (membro índice) com GESF diagnosticada por biópsia renal associada à Síndrome de Alport 1, além de dois irmãos portadores de Doença Renal Crônica de causa não esclarecida e outros cinco indivíduos a serem rastreados para síndromes glomerulares, incluindo quatro irmãos dessa mesma família e a sua mãe. O membro índice procurou atendimento como forma preventiva devido doença renal crônica de dois irmãos mais velhos e queixava-se de urina espumosa. Ao exame físico, mostrava-se hipertenso. Laboratorialmente, apresentava-se com proteinúria, hematúria, hipertrigliceridemia e insuficiência renal classe G3bA3. A biópsia renal, revelou achados compatíveis com Glomeruloesclerose Segmentar e Focal. No painel genético, observou-se, no gene COL4A5, a variante ChrX:108.603.036 G>T, associada à Síndrome de Alport 1. A mãe apresentava função renal alterada, proteinúria, hematúria e hipertensão arterial, e a irmã revelou discreta hipoalbuminemia e alteração do perfil lipídico. **Considerações finais:** A variante COL4A5 representa um fator de risco para o desenvolvimento de doença renal terminal precoce grave e parece não responder à corticoterapia convencional. O estudo permitiu o diagnóstico de um provável caso brando da doença no sexo feminino.

**Palavras-chave:** Glomerulopatias, Proteinúria, Síndrome Nefrótica, Hematúria familiar, Síndrome de Alport.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To report a case of familial Segmental and Focal Glomerulosclerosis (FSGS) in the interior of the Amazon. **Case detail:** The report of a patient (index member) with FSGS diagnosed by renal biopsy associated with Alport Syndrome 1, in addition to two brothers with Chronic Kidney Disease of unknown cause and five other individuals to be screened for glomerular syndromes, including four siblings from the same family and their mother. The index member sought care as a preventive measure due to chronic kidney disease of two older brothers and complained of foamy urine. On physical examination, he was hypertensive. Laboratory tests showed proteinuria, hematuria, hypertriglyceridemia and class G3bA3 renal failure. Renal biopsy revealed

<sup>1</sup> Universidade do Estado do Pará (UEPA), Santarém - PA.

findings consistent with Segmental and Focal Glomerulosclerosis. In the genetic panel, the variant ChrX:108,603,036 G>T was observed in the COL4A5 gene, associated with Alport Syndrome 1. The mother had altered renal function, proteinuria, hematuria and arterial hypertension, and the sister had mild hypoalbuminemia and alteration of the lipid profile. **Final considerations:** The COL4A5 variant represents a risk factor for the development of severe early end-stage renal disease and does not seem to respond to conventional corticosteroid therapy. The study allowed the diagnosis of a probable mild case of the disease in females.

**Keywords:** Glomerulopathies, Proteinuria, Nephrotic Syndrome, Familial Hematuria, Alport Syndrome.

## RESUMEN

**Objetivo:** Reportar un caso de Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal familiar (GSFS) en el interior de la Amazonía. **Detalle del caso:** El informe de un paciente (miembro índice) con GEFS diagnosticado por biopsia renal asociada con el Síndrome de Alport 1, además de dos hermanos con Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida y otros cinco individuos para ser examinados por síndromes glomerulares, incluidos cuatro hermanos de la misma familia y su madre. El afiliado índice buscó atención como medida preventiva por enfermedad renal crónica de dos hermanos mayores y se quejaba de orina espumosa. Al examen físico se encuentra hipertenso. Los exámenes de laboratorio mostraron proteinuria, hematuria, hipertrigliceridemia e insuficiencia renal clase G3bA3. La biopsia renal reveló hallazgos compatibles con glomeruloesclerosis segmentaria y focal. En el panel genético se observó la variante ChrX:108,603,036 G>T en el gen COL4A5, asociada al Síndrome de Alport 1. La madre presentaba función renal alterada, proteinuria, hematuria e hipertensión arterial, y la hermana hipoalbuminemia leve y alteración del perfil lipídico. **Consideraciones finales:** La variante COL4A5 representa un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal terminal temprana grave y no parece responder a la terapia convencional con corticosteroides. El estudio permitió el diagnóstico de un probable caso leve de la enfermedad en el sexo femenino.

**Palabras clave:** Glomerulopatías, Proteinuria, Síndrome Nefrótico, Hematuria Familiar, Síndrome de Alport.

## INTRODUÇÃO

As glomerulopatias envolvem síndromes clínicas, laboratoriais e histopatológicas associadas a danos às estruturas filtrantes dos rins, os glomérulos (SIQUEIRA RTS, et al., 2020). Nesse cenário, as nefropatias de origem glomerular representam a terceira causa de doença renal crônica (DRC) dialítica no Brasil (LIMA HN, et al., 2022). A Síndrome Nefrótica (SN) é caracterizada por proteinúria seletiva na faixa nefrótica (> 3,5 g/dia), hipoalbuminemia (<3 g/dl), edema e hipercolesterolemia (JUNQUEIRA V, et al., 2020), sendo a principal causa nacional a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) (BRASIL, 2021).

Nessa perspectiva, o diagnóstico GESF é realizado por biópsia renal e definido histologicamente por hialinose e/ou esclerose segmentar e focal de alças capilares e lesões aos podócitos (GARCIA J, et al., 2020). As causas genéticas de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal podem estar relacionadas a doença esporádica ou familiar, sendo os padrões herança autossômica dominante (AD), autossômica recessiva (AR), ligada ao cromossomo X ou mitocondrial (HUSSAIN HMJ, et al., 2022).

Em relação ao fenótipo, destaca-se a Síndrome de Alport (SA), doença genética com padrão de herança ligado ao X e aos genes COL4A3, COL4A4 e COL4A5 que se caracteriza por hematuria familiar, seguida por proteinúria, insuficiência renal e perda auditiva progressivas e alterações oftalmológicas, como lenticone anterior, maculopatia e lesões corneanas de repetição (CUNHA MFM, et al., 2020).

Percebe-se, portanto, que a identificação de fatores de risco, o diagnóstico da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado são medidas essenciais para minimizar danos à saúde de pacientes portadores de Glomeruloesclerose Segmentar e Focal familiar.

Dessa forma, faz-se necessário o aumento da discussão a respeito de doenças nefro-genéticas relacionadas à perda de função glomerular, na tentativa de minimizar as subnotificações e oferecer um prognóstico mais favorável aos afetados. Nesse cenário, o objetivo do estudo foi relatar um caso de GESF familiar no interior da Amazônia.

## DETALHAMENTO DO CASO

Este é um estudo de caso desenvolvido de acordo com os princípios descritos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que descreve as normas para as pesquisas com seres humanos. Este trabalho encontra-se aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa que envolve seres humanos da Universidade do Estado do Pará – Campus XII, sob o parecer número 6.151.067 e CAAE 7030863.3.0000.5168, seguindo rigorosamente os preceitos éticos com completo esclarecimento de questionamentos e dúvidas por parte dos pacientes em relação ao estudo, obtendo-se seu consentimento por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

GESF familiar: caso índice, seus irmãos afetados ou possivelmente afetados e sua mãe. a) Membro índice: um indivíduo com GESF confirmada por biópsia renal e investigação negativa para causas secundárias. b) Membros afetados: dois pacientes com Doença Renal Crônica sem investigação de causa devido diagnóstico em estágio avançado da doença. c) Membros rastreados: quatro indivíduos assintomáticos com histórico de irmãos diagnosticados com Doença Renal Crônica, além da mãe desse grupo, a serem rastreados para síndromes glomerulares.

Os prontuários dos pacientes nefropatas foram consultados nos serviços de Nefrologia do Hospital Municipal de Santarém (HMS) e do Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA), no Estado do Pará, para obtenção dos dados referentes à história da doença, evolução clínico/laboratorial e perfil histológico das lesões glomerulares de um paciente em estudo. A análise de material genético deste foi realizada por um laboratório externo para sequenciamento genético.

O DNA genômico foi extraído de swab bucal. Genes foram pré-selecionados para análise e foram capturadas regiões alvo utilizando sondas. O sequenciamento de nova geração foi realizado com tecnologia Illumina. O alinhamento e identificação de variantes utilizaram protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh38 do genoma humano. Os arquivos BAM alinhados foram ainda processados pelo programa ExomeDepth, um pacote R de análise bioinformática voltado para identificação de variações do número de cópias (CNVs), visando investigar a existência de variantes genéticas potencialmente patognomônicas que poderiam estar associadas ao quadro clínico familiar. Além do estudo histológico e genético, o caso índice foi submetido a investigações visuais e auditivas.

Para o rastreamento de síndrome nefrítica e/ou nefrótica, foram analisados hemograma completo, proteína total e frações, colesterol total e frações, triglicerídeos, urina EAS e SPOT urinário ou equivalente. Sangue foi utilizado para avaliar a função renal, por meio da dosagem de creatinina. Foram determinadas a creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula do Chronic Kidney Disease Epidemiology Study (CKD-EPI) e relação proteína/creatinina urinária.

Foi aplicado um questionário aos 5 indivíduos rastreados para síndromes glomerulares, a partir de variáveis pré-estabelecidas por meio de uma ficha de coleta, contendo características clínico-epidemiológicas associadas a disfunções renais e às principais sequelas sistêmicas de glomerulopatias genéticas.

### Membro índice

Indivíduo 1: W.M.A, homem de 22 anos de idade, estudante, natural e procedente da Comunidade São Pedro, Rio Arapiuns, município de Santarém, Oeste do Estado do Pará, procurou atendimento no serviço de Nefrologia do Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA), em junho de 2022, como forma preventiva e de acompanhamento, devido Doença Renal Crônica de dois irmãos mais velhos e de um tio e primo maternos.

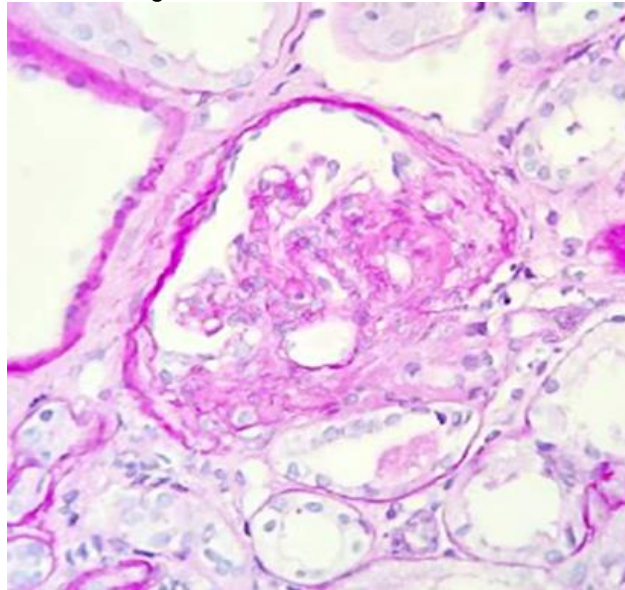
Paciente queixava-se de urina espumosa. Não apresentava alterações ao exame físico. Trouxe exames laboratoriais e de imagem solicitados por um médico assistente, constando proteinúria na faixa nefrótica

(SPOT urinário 2.25), microalbuminúria (1366 mg/24 H) e hematúria (hemoglobina +/4+ e hemácias 12/campo). Não apresentava alterações à ultrassonografia de rins e vias urinárias. Foi estabelecida a impressão diagnóstica de síndrome nefrótica e solicitada investigação para descartar causas secundárias. Além disso, solicitou-se biópsia renal e iniciou-se corticoterapia com Prednisona 40 mg/dia. À primeira consulta de retorno, referia hiporexia e mantinha urina espumosa.

Laboratorialmente, exibia creatinina sérica 2,6 mg/dL; ureia 39 mg/dL; triglicerídeos 375 mg/dL, microalbuminúria 1838 mg/24 H; CPK 207 U/L e vitamina D 31 ng/mL. A urina EAS mostrou hemoglobinúria ++. As dosagens de FAN, anti-ANCA C e as sorologias para hepatites virais foram negativas. Os complementos CH 50, C3 e C4 estavam dentro dos limites de normalidade, afastando, dessa maneira, causas secundárias de glomerulopatias.

O paciente foi submetido à biópsia renal, sem intercorrências, e foram realizadas análises por meio de microscopia óptica (MO) e imunofluorescência (IF). Havia 12 glomérulos para análise por MO. Quatro deles apresentavam-se globalmente fibrosados. Os demais mostravam tufo discretamente retraído e expansão segmentar e focal da matriz mesangial, com formação de sinéquias. Além disso, as cápsulas de Bowman estavam íntegras e focalmente espessadas e o interstício estava dissociado por fibrose em 25% do compartimento (**Figura 1**). A IF revelou presença de depósitos granulares de IgM (1+/3+) e fator do complemento C3 (1+/3+) em mesângio/periferia de tufo glomerulares com distribuição segmentar e focal.

**Figura 1** - Microscopia óptica de um glomérulo com esclerose segmentar e focal do indivíduo 1.



**Fonte:** Pantoja ASL, et al., 2023.

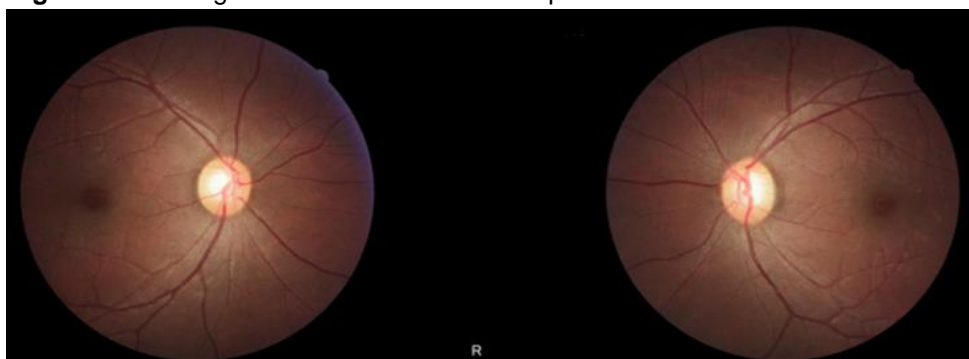
Nesse cenário, confirmou-se o diagnóstico de Glomerulosclerose Segmentar e Focal, manteve-se a corticoterapia e foi solicitado painel genético de Síndrome Nefrótica, devido suspeita de etiologia genética/familiar. Tal hipótese deve ser considerada em pacientes jovens, com histórico familiar de insuficiência renal, apresentando características sindrômicas e resistência ao tratamento imunossupressor, além da identificação de uma variante gênica associada (KDIGO, 2021).

À segunda consulta de retorno, o paciente mantinha a urina espumosa, sem outras queixas. Ao exame físico, encontrava-se hipertenso (PA 160 x 100 mmHg). A análise genética por sequenciamento de nova geração foi realizada para investigar a existência de variantes potencialmente patognomônicas que pudessem estar relacionadas ao quadro clínico descrito. Foi identificada, em hemizigose, no gene COL4A5, “a variante ChrX:108.603.036 G>T, que promove a substituição do aminoácido glicina no códon 740 por valina. A glicina na posição 740 é altamente conservada nas diversas espécies biológicas e programas computacionais de predição *in silico* de patogenicidade sugerem que sua substituição por valina seja potencialmente deletéria.

Esta variante está ausente entre cerca de 172 mil cromossomos X de indivíduos de banco populacional e não foi previamente descrita na literatura. Entretanto, uma outra variante do tipo substituição simples de aminoácidos neste mesmo códon foi previamente descrita associada à Síndrome de Alport”, fechando, assim, o diagnóstico de Doença Renal Crônica Nefrótica classe G3bA3 associada à SA 1.

Após a confirmação do diagnóstico, instituiu-se medida anti-proteinúrica com o Bloqueador do Receptor de Angiotensina II (BRA) Losartana 50 mg/dia, além de Ácido fólico, Complexo B, Sinvastatina 20 mg/dia e iniciou-se o desmame de Prednisona, à medida que o paciente não foi responsivo à corticoterapia padrão e houve piora da função renal. Posteriormente, o membro índice passou por avaliação oftalmológica e otorrinolaringológica, na tentativa de identificar possíveis sequelas da SA. Em relação ao rastreamento visual, apresentou-se normal à acuidade visual, tomografia de coerência óptica (OCT) e retinografia (**Figura 2**).

**Figura 2** - Retinografia dos olhos direito e esquerdo do indivíduo 1.



Fonte: Pantoja ASL, et al., 2023.

Nesse cenário, à investigação auditiva, mostrou limiares auditivos compatíveis com padrões de normalidade bilateral; limiar de reconhecimento de fala compatível com Áudio Tonal e Índice de Reconhecimento de Fala normal bilateral. Ademais, à timpanometria, apresentou mobilidade habitual do sistema tímpano-ossicular, assim como os reflexos estapedianos não apresentavam alterações.

### **Membros da família afetados**

Irmãos pardos, sem disfunções visuais ou auditivas, hipertensos. Deram entrada em pronto socorro, nos seus atendimentos iniciais, já urêmicos, em estágio G5A3 de Doença Renal Crônica, candidatos imediatos à hemodiálise, impossibilitados de realizarem investigação etiológica por meio de biópsia devido aos elevados níveis de esclerose e fibrose de seus rins, considerando que já apresentavam esses órgãos diminuídos de tamanho. Seus exames laboratoriais descartaram causas secundárias para glomerulopatias. Dessa maneira, passaram a dialisar desde então, com um quadro compatível com DRC de causa não esclarecida (DRC NE).

Indivíduo 2: E.M.A, homem de 24 anos de idade. Deu entrada no Pronto Socorro Municipal em janeiro de 2022 com quadro de azotemia associada a náuseas e vômitos intensos. Laboratorialmente, mostrava hiperparatireoidismo, o que denotava um comprometimento renal de longa data. Indivíduo 3: P.R.M.S, homem de 32 anos de idade. Deu entrada no Pronto Socorro Municipal em julho de 2017 com quadro de náuseas, vômitos, astenia e hiporexia. A idade média de apresentação da doença do caso índice e dos casos afetados dessa família foi de 24 anos.

### **Membros rastreados para síndromes glomerulares**

Indivíduos pardos, sem disfunções visuais ou auditivas. Com história negativa para urina espumosa e/ou avermelhada. Ao exame físico, o indivíduo 7 mostrava edema +/4+ em membros inferiores; os demais integrantes não apresentavam alterações.

Indivíduo 4: G.M.A, homem de 16 anos de idade, normotenso, apresentava função renal normal (TFG 133.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup> – CKDEPI), pesquisa de dimorfismo eritrocitário negativa e SPOT urinário de 0,10. Perfil lipídico e urinário dentro dos limites de normalidade.

Indivíduo 5: D.M.A, homem de 19 anos de idade, normotenso, apresentava função renal normal (TFG 126.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup> – CKDEPI), pesquisa de dimorfismo eritrocitário negativa e SPOT urinário de 0,08. Perfil lipídico e urinário dentro dos limites de normalidade.

Indivíduo 6: N.D.M.A, homem de 26 anos de idade, normotenso, apresentava função renal normal (TFG 106.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> – CKDEPI), pesquisa de dimorfismo eritrocitário negativa e SPOT urinário de 0,04. Perfil lipídico e urinário dentro dos limites de normalidade.

Indivíduo 7: M.S.M.A, mulher de 28 anos de idade, normotensa, apresentava função renal normal (TFG 130.9 ml/min/1.73m<sup>2</sup> – CKDEPI), pesquisa de dimorfismo eritrocitário negativa, discreta hipoalbuminemia (albumina 3,4 mg/dL) e SPOT urinário de 0,14. Apresentava-se também com hipercolesterolemia (CT 287 mg/dL; HDL 96 mg/dL; LDL 135,2 mg/dL) e hipertrigliceridemia (279 mg/dL). Perfil urinário dentro dos limites de normalidade.

Indivíduo 8: Z.M.S, mulher de 58 anos de idade, hipertensa, apresentava função renal alterada (TFG 30.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup> – CKDEPI), proteinúria de 475 mg/24 H, hemoglobínúria + ao exame de urina EAS e pesquisa negativa para causas secundárias de glomerulopatias, achados compatíveis com DRC estágio G3bA3.

## DISCUSSÃO

Atualmente, mais de 50 genes foram descritos como possíveis locais de mutação genética que resultam em cicatrização focal e segmentar dos glomérulos renais. As proteínas codificadas por estes genes pertencem a complexos proteicos estruturais distintos e vias de sinalização, que são essenciais para a integridade e função da barreira de filtração glomerular (LEPORI N, et al., 2018).

A SA é uma doença renal hereditária relacionada a mutações nos genes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5, que resultam em cadeias  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  ou  $\alpha 5$  defeituosas do colágeno tipo IV, respectivamente. Os pacientes frequentemente apresentam insuficiência renal progressiva, alterações estruturais na membrana basal glomerular, perda auditiva e anormalidades oculares variáveis (BRADLEY AW, et al., 2020).

Na pesquisa presente, o indivíduo 1 foi diagnosticado com SA por meio da triagem genética, com mutação do gene COL4A5. Estudos indicam que 80% dos casos da SA estão ligados ao cromossomo X e são causados por mutações nesse gene (WATSON S, et al., 2023). Os pacientes com esse perfil genético geralmente apresentam a forma grave típica da doença, com hematúria macroscópica recorrente, proteinúria de início precoce e insuficiência renal, necessitando de diálise ou transplante renal antes dos 30 anos de idade (SAVIGE J, et al., 2022).

O paciente em questão, ao procurar o serviço de nefrologia, queixava-se apenas de urina espumosa. No entanto, ao exame laboratorial, revelou-se hematúria microscópica, resultado que persistiu em exames subsequentes, além de creatinina sérica elevada, proteinúria, hipoalbuminemia e hiperlipidemia, valores correspondentes a uma síndrome nefrótica. Quanto às manifestações extra-renais da SA, 70% dos pacientes do sexo masculino com SA ligada ao cromossomo X desenvolvem perda auditiva neurosensorial para altas frequências. Além disso, foi relatado disfunções oftalmológicas, como lenticone e retinopatia nessa mesma população (BRADLEY AW, et al., 2020).

Apesar disso, o indivíduo 1, ao exame oftalmológico e otorrinolaringológico, não apresentou anormalidades oculares ou perda auditiva neurosensorial. Todavia, a ausência de perda auditiva ou a função visual preservada não devem ser objetos de descarte do diagnóstico da SA, à medida que o local onde uma variante patogênica afeta a cadeia  $\alpha$  do colágeno (aminoterminal, domínio colágeno intermediário, interrupções ou carboxiterminal) e o tipo de variante (grandes rearranjos, truncamento, *splicing* ou variantes sem sentido) são os principais determinantes da gravidade, idade de surgimento da insuficiência renal e probabilidade de perda auditiva e de anormalidades oculares (SAVIGE J, et al., 2022).

O tratamento da GESF não genética se baseia no uso de corticoterapia, como prednisona, droga de primeira escolha, ou ciclosporina, em casos refratários, conforme protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021). Dessa forma, ao apresentar um perfil nefrótico nos exames laboratoriais e à biopsia renal, foi iniciado

tratamento com prednisona para o membro índice. No entanto, a GESF do tipo familiar não apresenta resposta ao uso destes medicamentos. Nesses casos, o tratamento proposto é o uso de drogas nefroprotetoras que bloqueiam o sistema renina – angiotensina – aldosterona (BSRAA), como forma de prevenir ou, ainda, retardar a insuficiência renal (KASHTAN CE, et al., 2021; NOZU K, et al., 2020). Nesse cenário, após o resultado do rastreamento genético com resultado positivo para SA e mutação no gene COL4A5, o paciente passou a utilizar Losartana 50mg/dia.

É necessário ressaltar que o tratamento com inibidores do SRAA retarda, mas não interrompe a progressão para insuficiência renal. Um estudo realizado com 250 pacientes que faziam tratamento com esta classe de medicamentos demonstrou perda progressiva da função renal, com um declínio médio de aproximadamente - 4 mL/min por ano na TFG estimada em 72 semanas. Isso torna claro a necessidade de descobertas urgentes de novas opções de tratamento (BRADLEY AW, et al., 2020).

Além do paciente supracitado, este estudo focou no rastreio dos seus 4 irmãos e da sua mãe. No momento do rastreio, todos negavam queixas quanto à doença renal. A amostra constitui-se de 3 homens e 2 mulheres. O rastreamento desses pacientes visou identificar sinais e sintomas compatíveis com glomerulopatias, a fim de diagnosticar precocemente essas doenças, facilitando o monitoramento do aparecimento de albuminúria e proteinúria, o que estabelece o início do tratamento com antagonistas da angiotensina II (KASHTAN CE, et al., 2021).

A SA ligada ao cromossomo X que resulta em insuficiência renal é diagnosticada predominantemente em homens. No entanto, essa forma da doença pode afetar quase o mesmo número de mulheres. As mulheres afetadas geralmente não são diagnosticadas, porém, de 15% a 30% desenvolvem insuficiência renal aos 60 anos e perda auditiva na meia-idade (SAVIGE J, et al., 2016).

Dentre os irmãos rastreados, apenas a paciente feminina apresentou discreta hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Na SA ligada ao X, os homens têm uma apresentação mais grave e desenvolvem DRC universalmente. Já nas mulheres, conforme estudos anteriores, não há correlações genótipo-fenótipo (NOZU K, et al., 2019).

De acordo com outro estudo, mulheres portadoras de SA ligada ao X apresentam um quadro clínico muito variável, podendo apresentar desde uma doença totalmente assintomática até hematúria microscópica vitalícia, sem deterioração das funções renais e insuficiência renal, mesmo que apresentem mutações mais graves (PLEVOVÁ P, et al., 2017).

Conforme estudo anterior, um homem com doença ligada ao cromossomo X herda a doença de sua mãe em 85% dos casos (SAVIGE J, et al., 2016). Dessa forma, uma vez diagnosticada a SA no indivíduo 1, a mãe deste também foi rastreada para glomerulopatias.

No momento da consulta de rastreio, não relatava queixas urinárias; ao exame físico, apresentava hipertensão arterial, sem edemas. Ao exame laboratorial, mostrava função renal alterada (DRC estágio G3bA3), proteinúria e hemoglobinúria.

Ademais, ela também apresentava história familiar positiva para doença renal, uma vez que possui um irmão e um sobrinho que dialisam em outro Estado. Tendo em vista os achados, essa paciente iniciou acompanhamento no Serviço de Nefrologia de Santarém - PA, no qual instituiu-se tratamento conservador a partir de controle pressórico e de proteinúria com BRA em dose máxima. Nesse cenário, esses dados levam a conjecturar que a SA nesta família foi herdada da família materna dos irmãos.

Para classificar o paciente com GESF é necessário considerar achados da história clínica, exames laboratoriais, biópsia renal e, quando necessário, testes genéticos (ELGALY SSJ, et al., 2022). O painel genético para variantes patogênicas de COL4A3–5 geralmente é realizado para investigar a causa da hematúria persistente, especialmente em indivíduos com história de hematúria familiar associada a comprometimento da função renal (SAVIGE J, et al., 2022), como no caso do indivíduo 1 do presente estudo, o qual pôde, desta forma, modificar precocemente seu tratamento e melhorar o seu prognóstico (CORIAT JA, et al., 2021).

Demonstra-se, assim, a importância do teste genético nas nefropatias hereditárias, uma vez que ele é sensível, preciso, indica o modo de herança e, às vezes, sugere a probabilidade do aparecimento de insuficiência renal precoce e as características extra-renais desses pacientes (SAVIGE J, et al., 2022). Torna-se evidente, portanto, que a existência da variante COL4A5, em hemizigose, é um fator de risco para o desenvolvimento da doença renal terminal precoce grave e não é responsiva à corticoterapia padrão. A identificação dessa forma genética de GESF pode aprimorar as formas de tratamento e evitar os efeitos colaterais e o uso excessivo dos corticosteroides.

O estudo permitiu o diagnóstico de um provável caso brando da doença, levando-se em consideração o padrão clínico e a história natural da doença. A análise genealógica sugere padrão de herança ligada ao cromossomo X. Certos sinais podem alertar o médico quanto à necessidade de investigação genética: (1) apresentação precoce da doença; (2) antecedentes familiares de doença renal glomerular e (3) irresponsividade ao tratamento convencional.

Diante da suspeita de indivíduos com essas variantes, é imprescindível o acompanhamento regular por um médico generalista ou especialista, na tentativa de identificar as primeiras manifestações clínicas e instituir-se o tratamento com inibidores do SRAA o mais precoce possível. Além disso, é extremamente importante o estabelecimento do diagnóstico definitivo em pacientes com proteinúria e hematúria persistentes, na tentativa de prepará-los para a Terapia Renal Substitutiva (TRS) e de indicar aconselhamento genético, quando oportuno.

---

## REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome nefrótica primária em adultos. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes\\_ms/20210416\\_sindrome\\_nefrotica\\_primaria\\_adulto.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20210416_sindrome_nefrotica_primaria_adulto.pdf). Acessado em: 20 de maio de 2023.
2. CORIAT JA, et al. Nefropatia por C1q como diagnóstico diferencial de nefrite lúpica: um relato de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13 (10): e8884.
3. CUNHA MFM, et al. Doenças renais hereditárias raras: um campo em evolução na Nefrologia. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2020; 42: 219-230.
4. ELGALY SSJ, et al. Glomeruloesclerose segmentar e focal em associação a infecção pela Covid-19. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022; 15 (3): e9935.
5. GARCIA J, et al. Glomeruloesclerose focal e segmentar: avanços no diagnóstico e consenso no tratamento. *CuidArte, Enferm*, 2020; 14(2): 265-269.
6. HUSSAIN HMJ, et al. Mutation in XPO5 causes adult-onset autosomal dominant familial focal segmental glomerulosclerosis. *Human genomics*, 2022; 16(1): 57.
7. JUNQUEIRA V, et al. Síndrome nefrótica após picada de inseto: relato de caso. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2020; 42: 498-501.
8. KASHTAN CE. Alport syndrome: achieving early diagnosis and treatment. *American Journal of Kidney Diseases*, 2021; 77 (2): 272-279.
9. KDIGO. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf>. Acessado em: 20 de maio de 2023.
10. LEPORI N, et al. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clinical kidney journal*, 2018; 11 (2): 179-190.
11. LIMA HN, et al. Distribuição das nefropatias em Joinville, Santa Catarina: análise de um banco de dados de biópsia renal entre 2008 a 2019. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2022; 44: 358-367.
12. NOZU K, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clinical and experimental nephrology*, 2019; 23: 158-168.
13. NOZU K, et al. Genetic background, recent advances in molecular biology, and development of novel therapy in Alport syndrome. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2020; 39(4): 402.



14. PLEVOVÁ P, et al. Familiar hematuria: a review. *Medicina*, 2017, 53(1): 1-10.
15. SAVIGE J, et al. Alport syndrome in women and girls. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2016; 11(9): 1713.
16. SAVIGE J, et al. Genotype-phenotype correlations for pathogenic COL4A3–COL4A5 variants in X-linked, autosomal recessive, and autosomal dominant Alport syndrome. *Frontiers in medicine*, 2022; 9: 865034.
17. SAVIGE J, et al. Guidelines for genetic testing and management of Alport syndrome. *The Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2022; 17(1): 143-154.
18. SIQUEIRA RTS, et al. Análise do perfil clínico e sociodemográfico dos pacientes pediátricos diagnosticados com glomerulonefrite difusa aguda em hospital no Sertão de Pernambuco, Brasil. *Archives of Health Investigation*, 2020; 9(5):420-425.
19. WARADY BA, et al. Alport syndrome classification and management. *Kidney medicine*, 2020; 2 (5): 639-649.
20. WATSON S, et al. Síndrome de Alport. In: *StatPearls [Internet]*. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470419/>. Acessado em: 18 de junho de 2023.