

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA ASSOCIADA A NOVA VARIANTE NO GENE *PKHD1*: RELATO DE CASO

AUTORES: SARAH HERCULANO NÓBREGA, PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS, AMANDA MAIRA DAMASCENO SILVA

NOME DA INSTITUIÇÃO: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UFCG

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR) pode ser causada por variante no gene *PKHD1*, responsável por codificar uma proteína de membrana chamada fibrocistina, resultando em dilatação cística dos ductos coletores renais e falhas no desenvolvimento dos ductos hepatobiliares, com graus variados de doença renal e fibrose hepática congênita.

As manifestações clínicas possuem um grande espectro de apresentações que variam a depender da idade de surgimento dos sintomas e do predomínio do acometimento, se hepático ou renal, o que gera também, desafio para diagnóstico.

O objetivo do relato de caso é descrever um nova variante provavelmente patogênica, em homozigose, no gene doença policística renal e hepática 1 (*PKHD1*), associado a doença renal policística autossômica recessiva, e discutir a correlação genótipo-fenótipo.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 19 anos, filha de pais consanguíneos (primos de 2º grau), com história de hepatomegalia desde os 4 meses de idade e múltiplas internações por febre, dor abdominal e diarreia. Sem história conhecida de acometimento renal ou hepático em familiares de 1º grau. Aos 3 anos, biópsia hepática evidenciou fibrose hepática congênita. Evoluiu com episódios recorrentes de colangite e hematêmese por varizes esofágicas, tratados com escleroterapia.

Na admissão atual, apresentava dor abdominal, febre, vômitos e diarreia. Exames laboratoriais mostraram anemia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e alteração da função renal (Ureia: 50 mg/dl e Creatinina: 1,7 mg/dl). Ultrassonografia de abdome evidenciou sinais de hipertensão portal (ascite moderada e presença de circulação colateral). Colangiorressonância demonstrou dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, além de fígado, baço e rins de tamanho aumentado, contendo múltiplas formações tubuliformes.

A análise genética por sequenciamento completo do exoma identificou uma nova variante *missense*, provavelmente patogênica, em homozigose no gene *PKHD1* (NM_138694.4:c.9188A>C, p.Asn3063Thr), ainda não descrita na literatura, confirmando o diagnóstico de DRPAR associada ao gene *PKHD1*.



Imagem de Colangioressonância magnética evidenciando dilatação de vias biliares.

Após finalizar o tratamento com antibiótico, a paciente recebeu alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial sem novos episódios de colangite e com função renal dentro dos limites da normalidade.

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

Em virtude do quadro clínico e idade atípicos da paciente, foi realizado o sequenciamento completo do exoma através do método NGS que revelou variante provavelmente patogênica em homozigose no gene *PKHD1*.

Na paciente relatada é possível perceber uma dissociação entre o acometimento hepático e renal, visto a presença de doença hepática avançada, já com sinais evidentes de hipertensão portal, mas com função renal preservada aos 19 anos, quando recebeu o diagnóstico de DRPAR. A paciente possuía alterações significativas do trato hepatobiliar, com a presença de hipertensão portal, cujas complicações são as principais responsáveis pelas demandas clínicas apresentadas.

Essa gravidade do comprometimento hepático pode ser explicada pela localização da variante apresentada pela paciente, localizada no exon 58, visto que variantes acometendo exons 41-50 apresentaram a melhor taxa de sobrevida livre de hipertensão portal e pior naqueles com variantes *missense* afetando exons 51-60.

No entanto, o desfecho hepático e evolução clínica da doença foi melhor categorizado pela análise da localização de aminoácidos. Variantes *missense* bialélicas afetando os aminoácidos 709-1837 parecem estar associadas a fenótipos renais mais leves e variantes acometendo aminoácidos 2625-4074 estão relacionadas a maior risco de complicações hepáticas. Na paciente estudada o aminoácido trocado encontrava-se na posição 3036, logo, entre 2625-4074, o que corrobora para a severidade do envolvimento hepático apresentado por ela.

A doença renal policística autossômica recessiva é uma desordem rara e possui uma grande diversidade de manifestações clínicas, que podem estar relacionadas às características específicas do tipo de variante responsável e sua localização no gene, mas que também pode ter o seu fenótipo modificado por fatores ambientais, genéticos e epigenéticos. Isso pode determinar não apenas o período de surgimento dos sinais e sintomas, mas a predominância pelo acometimento renal ou hepático, assim como sua severidade, progressão da doença ao longo da vida e, consequentemente, seu prognóstico.

O presente estudo tem como intenção, não apenas descrever a descoberta da nova variante no gene *PKHD1*, mas ilustrar o amplo espectro de apresentação clínica da doença, e consequentemente, reforçar a importância da análise genética para garantir o diagnóstico definitivo, especialmente em pacientes com fenótipos que podem dificultar a avaliação clínica.

REFERÊNCIAS

ADEVA, M. et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine*, v. 85, n. 1, p. 1–21, 2006.

BURGMAIER, K. Refining genotype–phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney International*, v. 99, n. 4, p. 123–135, 2021.

GOGGOLIDOU, P.; RICHARDS, T. The genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, v. 1868, n. 4, p. 166348, 1 abr. 2022.