

## Doença Policística Renal na Criança. Formas Clínicas

DULCE OLIVEIRA <sup>1</sup>, SUSANA AIRES PEREIRA <sup>2</sup>, M. SAMEIRO FARIA <sup>3</sup>, CONCEIÇÃO MOTA <sup>3</sup>, ARTUR ALEGRIA <sup>4</sup>,  
RICARDO ARAÚJO <sup>5</sup>, ELÓI PEREIRA <sup>3</sup>

*Serviço de Nefrologia  
Hospital de Crianças Maria Pia*

### Resumo

As doenças policísticas renais são doenças genéticas, cujo diagnóstico diferencial em idade pediátrica poderá ser difícil, dado que as manifestações clínicas e ecográficas se poderão sobrepor.

Foi efectuado um estudo retrospectivo da doença policística (forma dominante e recessiva), em crianças seguidas na consulta de Nefrologia do Hospital Maria Pia entre Janeiro de 1988 e Março de 1999 com o objectivo de efectuar a caracterização clínica destes doentes. O diagnóstico em doença recessiva ou dominante foi baseado na história familiar e em características ecográficas (número e tamanho dos cistos, dimensões renais e diferenciação parenquimosa). Foram analisados os seguintes parâmetros: sexo, idade, história familiar, motivo de diagnóstico, manifestações clínicas e malformações associadas. Foram seguidas 23 crianças com a forma dominante e 15 com a recessiva. A idade de diagnóstico foi claramente mais precoce na forma recessiva. A massa abdominal foi a forma de apresentação clínica mais frequente da Doença recessiva; na Doença dominante a maior parte dos casos foi detectado por rastreio familiar. A doença policística recessiva revelou duas formas distintas: a de apresentação neonatal com evolução rápida para insuficiência renal e alta mortalidade (47%) e outra mais benigna de aparecimento mais tardio que mantém função renal ligeiramente diminuída. Destaca-se a associação dum raro síndrome polimalformativo com a forma recessiva e dum caso de fibrose hepática congénita com a forma dominante.

Estes resultados estão globalmente de acordo com outros estudos. Contudo os autores realçam alguns casos particulares mais raros.

**Palavras-Chave:** Policística; dominante; recessiva; formas clínicas.

### Summary

#### Polycystic Kidney Diseases in Children. Clinical Forms

Polycystic kidney diseases are genetic disorders with difficult differential diagnosis in children because of their frequently overlapping clinical and sonographic features.

The authors made a retrospective study of 23 children with autosomal dominant polycystic disease and 15 with autosomal recessive, followed up in the out patient clinics of Paediatric Nephrology, along the period of January 1988 through March 1999 aiming to define their clinical features. The diagnosis was based on family history and ultrasound scan. Distribution by sex, age, family history, clinical presentation, physical examination and follow-up have been analysed. We have found that age at diagnosis was earlier and an abdominal mass was the major clinical feature in the recessive form. A vast majority of dominant disease was diagnosed on the basis of positive family history. We found two distinct clinical forms of the recessive disease: a neonatal one with high mortality (47%) and another one with a slowly declining renal function.

Our results are similar with others series, although the authors described some peculiar cases, such as a rare polimalformative syndrome associated with the recessive disease and one case of congenital hepatic fibrosis associated with the dominant disease.

**Key-Words:** Polycystic; dominant; recessive; clinical forms.

### Introdução

As doenças policísticas renais são doenças genéticas de transmissão autossómica, tendo a Doença policística dominante uma incidência de 1:200 a 1:1000 nados-vivos

<sup>1</sup> Serviço de Pediatria do H. Geral de Santo António.

<sup>2</sup> Serviço de Pediatria do C. Hospitalar de V. N. G..

<sup>3</sup> Serviço de Nefrologia do Hospital Maria Pia.

<sup>4</sup> Serviço de Pediatria da Mat. Júlio Dinis.

<sup>5</sup> Serviço de Pediatria do Hospital Maria Pia.

Correspondência: Dulce Oliveira

Rua Vasco da Gama, 126 - 4.º Esq. Fte.

4420 Fanzeres Gondomar.

Tel. (02) 480 63 66

Aceite para publicação em 01/03/2000.

Entregue para publicação em 07/10/99.

e a recessiva uma incidência de 1:6000 a 1:40000 nados-vivos<sup>(1-3)</sup>. Contribuem colectivamente para 10% de todos os casos que vêm a necessitar de diálise ou transplante renal em qualquer altura da sua vida<sup>(1,2)</sup>.

Do ponto de vista histopatológico, a Doença policística autossómica dominante caracteriza-se pela formação de grandes cistos, localizados em qualquer porção do nefrónio e a autossómica recessiva pela dilatação cística dos canais colectores<sup>(3)</sup>.

Foram já identificados três diferentes *loci* que causam Doença policística autossómica dominante: PKD1 (cromossoma 16); PKD2 (cromossoma 4) e não PKD1/PKD2 (cromossoma ainda não identificado)<sup>(3,4)</sup>. No cromossoma 6 foi identificado o locus génico que causa Doença policística autossómica recessiva<sup>(3,4)</sup>.

Em termos ecográficos, existem algumas características que diferenciam as duas formas nomeadamente: perda de diferenciação parenquimo-sinusal, hiperecogenicidade renal e múltiplos cistos pequenos bilaterais apontam para a forma recessiva, enquanto que cistos maiores, atingimento bilateral com aumento das dimensões renais e sem perda de diferenciação parenquimo-sinusal sugerem a forma dominante. Contudo, em idade pediátrica, continuam a existir algumas dificuldades no seu diagnóstico diferencial uma vez que na forma dominante, a dimensão dos rins pode não estar aumentada, o atingimento ser ainda unilateral e com um ou dois cistos<sup>(3,5,6,7,8)</sup>.

O objectivo deste estudo foi a caracterização clínica dos doentes com Doença policística dominante e recessiva.

Caracteristicamente, a forma recessiva apresenta displasia biliar e fibrose periportal congénita, sendo patognomónica a associação com dilatação da via biliar. Quanto à forma dominante é significativa a associação, embora rara na criança com cistos hepáticos, pancreáticos e ováricos, a par de aneurismas cerebrais<sup>(4)</sup>.

### Material e Métodos

Foi efectuado um estudo retrospectivo de todas as crianças seguidas na consulta de Nefrologia do Hospital Maria Pia, entre Janeiro de 1988 e Março de 1999, com diagnóstico de Doença Renal Policística dominante e recessiva, tendo sido avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, história familiar, motivo de diagnóstico, manifestações clínicas, malformações associadas e evolução clínica. Este estudo engloba igualmente três recém-nascidos da Maternidade Júlio Dinis que não foram transferidos para a consulta de Nefrologia do Hospital Maria Pia porque faleceram.

Foram classificados como tendo Doença renal policística dominante os que apresentavam história familiar positiva (um dos progenitores afectado) e sinais ecográ-

ficos sugestivos (cistos bilaterais e/ou pelo menos três cistos) e como tendo Doença renal recessiva se nenhum dos progenitores afectado e sinais ecográficos sugestivos (perda de diferenciação parenquimosinusal e hiperecogenicidade com vários cistos bilaterais)<sup>(9)</sup>.

Foi excluído deste estudo uma criança com Esclerose Tuberosa e duas com cistos simples, embora com história familiar de Doença policística dominante o que é controverso<sup>(3,10)</sup>.

Considerou-se que as crianças tinham hipertensão arterial se apresentavam em três medições sucessivas valores de tensão sistólica ou diastólica superiores ao percentil 95 para a idade e sexo ou se estavam a tomar antihipertensores.

A função glomerular foi avaliada pelo valor sérico de creatinina em relação com a idade. A função tubular destes doentes nomeadamente: capacidade de concentração, perda de sódio e acidose tubular renal não foram sistematicamente avaliadas em todas as crianças. O rastreio de infecção urinária foi efectuado pela realização de uroculturas periódicas. Hematúria e proteinúria foram pesquisadas com a fita-teste *Combur*<sup>(10)</sup> e quando esta se encontrava alterada, era efectuado sedimento urinário, avaliação da relação cálcio/creatinina e/ou doseamento de proteinúria em urina de 24 h.

### Resultados

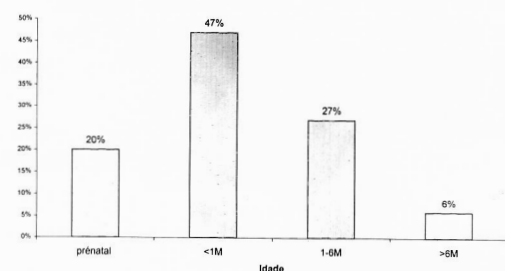
#### Doença Renal Policística Autossómica Recessiva

Das 15 crianças com este diagnóstico, 53% (n=8) eram do sexo feminino e 47% (n=7) do sexo masculino.

Havia história familiar em três casos, nomeadamente: um irmão afectado em duas crianças e pais com o marcador genético da doença (efectuado em França) noutra.

O diagnóstico da doença (gráfico 1), foi feito em 67% dos casos (n=10) no período pré-natal ou neonatal, tendo sido feito após os seis meses de idade (4, 5 anos) numa criança. A idade média de diagnóstico foi de seis meses, mas a mediana foi ao mês de idade.

GRÁFICO 1  
Idade diagnóstico da Doença policística recessiva



As manifestações clínicas da doença e a respectiva idade de aparecimento estão representadas no quadro I.

#### QUADRO I

Idade de aparecimento e manifestações clínicas da Doença policística autossômica recessiva

	< 1 M	1 M - 1 A	1 A - 5 A	> 10 ANOS
Massa abdominal	6	3	-	-
Vômitos	1*	-	-	-
HTA	6	-	3	-
ITU	-	1	-	-
Litíase Renal	-	-	-	1
Insuficiência renal	5	1	-	1
Acidose Metabólica	2	1	-	2
Hematoproteinúria	1	-	-	-
Hepatoesplenomegalia	-	-	1	-
SDR Grave	2			

\* Estenose hipertrófica do piloro

HTA - hipertensão arterial

ITU - infecção do tracto urinário

SDR - síndrome de dificuldade respiratória

Faleceram no período neonatal, sete recém-nascidos (47%) pelas seguintes causas: pneumonia de aspiração com insuficiência respiratória (1), hipoplasia pulmonar (2), insuficiência renal grave (3); choque hipovolémico secundário a desidratação grave (1). Nestes recém-nascidos o diagnóstico de Doença renal policística recessiva foi sugerido pela ecografia abdominal e confirmado pela autópsia que revelou rins policísticos bilaterais e fibrose hepática congénita.

Para além das três crianças com diagnóstico prénatal, a apresentação clínica mais frequente (53%) foi a detecção de massa abdominal, associada em dois casos a síndromes de dificuldade respiratória. Nas restantes crianças, o motivo que levou ao diagnóstico da doença foram os seguintes: rastreio familiar-1; insuficiência renal-1; esplenomegalia-1; vômitos-1. Esta última criança tinha uma estenose hipertrófica do piloro.

Cinco crianças foram medicadas com bicarbonato de sódio (1-2 mEq/kg/dia) por apresentarem acidose metabólica hiperclorémica, que se tem mantido controlada com necessidades de bicarbonato progressivamente menores.

A criança cujo diagnóstico foi feito por rastreio familiar, mantém-se assintomática, tendo actualmente seis anos de idade.

Detectaram-se malformações associadas em 13 crianças (83%) (quadro II). Realça-se que todas tiveram atingimento hepático acompanhado ou não de outras malformações. Salienta-se uma situação de síndrome polimalformativa com insuficiência renal, hidronefrose unilateral, polidactilia dos pés e mãos e miocardiopatia hipertrófica.

#### QUADRO II

Malformações extrarrenais associadas à Doença Policística autossômica recessiva

<b>FÍGADO</b>	
Cistos	2
Fibrose	4
Cistos + Fibrose	3
D. caroli	1
<b>OUTRAS MALFORMAÇÕES</b>	
Hipoplasia Pulmonar	2
Pé Boto	2
Inserção baixa pavilhões auriculares	1
Estenose Hipertrófica do Píloro	1
Polidactilia + Miocardiopatia hipertrófica	1

O tempo de seguimento médio dos sobreviventes foi de cinco anos e meio (mn - 6 meses; mx - 13 anos). Três crianças evoluíram para insuficiência renal crónica: uma evoluiu lentamente ao longo de 13 anos com insuficiência renal ligeira associada a hipertensão arterial e acidose metabólica; uma de 4 anos apresenta uma insuficiência renal moderada que se detiorou lentamente com hipertensão arterial associada, um lactente de 6 meses que apresenta uma insuficiência renal ligeira não acompanhada de acidose ou hipertensão. Para além destas, três outras crianças têm hipertensão arterial e três acidose metabólica.

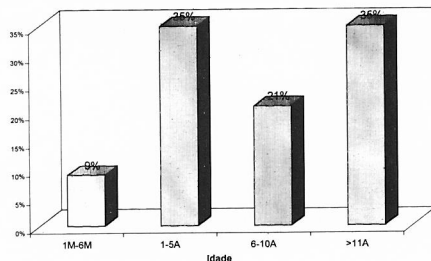
#### Doença Renal Policística Autossômica Dominante

Das 23 crianças com diagnóstico de Doença policística dominante, 13 são do sexo masculino (57%) e 10 do sexo feminino (43%). A idade média de diagnóstico e a mediana foi aos sete anos e meio.

A doença foi diagnosticada após os cinco anos em 57% dos casos (n=13) e após os 11 anos em 35% (n=8), tendo ocorrido no primeiro ano de vida apenas em duas crianças, por rastreio familiar (gráfico 2).

A história familiar era positiva em 87% dos casos (20 famílias com um dos progenitores afectado). Num caso a irmã era atingida desconhecendo-se informação dos pais. Em dois casos não havia história familiar de doença renal.

**GRÁFICO 2**  
Idade diagnóstica da doença policística dominante



O diagnóstico foi feito em 74% das crianças (n=18) por rastreio familiar, tendo outros motivos de diagnóstico sido hipertensão arterial, hematuria e infecção urinária (em três crianças respectivamente).

As manifestações clínicas e a respectiva idade de aparecimento estão representadas no quadro III.

**QUADRO III**  
Idade de aparecimento das manifestações clínicas da Doença policística autossômica dominante

	< 1 A	1 A - 5 A	5 A - 10 A	> 10 ANOS
HTA	-	-	-	3
ITU	-	2	2	-
Litíase renal	-	-	-	2
Hematuria	-	1	1	2
Hepatoesplenomegalia	-	-	1	-
Expoliador de sal	-	-	1	1
Insuficiência renal crônica	-	-	-	1
Proteinúria não nefrótica	-	-	-	2

HTA - hipertensão arterial  
ITU - infecção do tracto urinário

Apesar de dois irmãos se apresentarem como expoliadores de sal, este foi um parâmetro avaliado em apenas 10 crianças. Uma das crianças desenvolveu um quadro de hepatoesplenomegalia com hipertensão portal secundário e fibrose hepática congênita.

Em dois casos o diagnóstico surgiu pela detecção de cistos renais na ecografia abdominal no seguimento de outras situações patológicas, nomeadamente: uma adolescente de 19 anos com Lupus eritematoso disseminado e atingimento renal (Glomerulonefrite proliferativa difusa) e

um rapaz de 11 anos com hidronefrose obstrutiva e insuficiência renal sujeito previamente a reimplantação ureteral aos quatro anos de idade.

O tempo de seguimento médio na consulta foi de quatro anos e meio (mn - 6 meses; mx - 11 anos) e até à data cerca de 48% (n=11) das crianças permanecem assintomáticas.

Na última avaliação clínico laboratorial destaca-se que quatro crianças têm hipertensão arterial; uma insuficiência renal crônica; duas proteinúria não nefrótica e uma hematuria microscópica intermitente.

Não foram detectados cistos em outros órgãos, nem aneurismas cerebrais sintomáticos.

## Discussão

O reconhecimento precoce e o tratamento das complicações destas doenças poderá atrasar a deterioração renal e prolongar a esperança de vida.

Originalmente a Doença policística dominante era referida como «tipo adulto», uma vez que as manifestações clínicas usuais se dão pela 3.<sup>a</sup> - 4.<sup>a</sup> década de vida. Sabe-se hoje que a sintomatologia pode aparecer muito mais precocemente (período neonatal e infância) e assumir formas de gravidade como na recessiva (3, 5). Por outro lado, estudos mais recentes apontam para uma maior sobrevivência e menor gravidade clínica da Doença policística recessiva (5, 6).

O diagnóstico diferencial é frequentemente difícil, mas existem algumas características clínicas que sugerem o diagnóstico de cada entidade, nomeadamente, apresentação tardia ou assintomática, história familiar positiva, apresentação unilateral, cistos extra-renais (fígado, pâncreas, ovários), aneurismas cerebrais e infecção do tracto urinário são sugestivas da forma dominante enquanto apresentação neonatal, hepatoesplenomegalia, colangite bacteriana e progressão precoce para insuficiência renal terminal apontam para a recessiva (4).

A história familiar, o exame ecográfico e a análise histopatológica têm sido as pedras base na avaliação diagnóstica da Doença Renal policística na idade pediátrica (1, 3, 10). Contudo, o Pediatra deverá estar atento, uma vez que a sobreposição das manifestações clínicas e em alguma medida das características histopatológicas poderão complicar o diagnóstico. Por outro lado, será importante ter presente que a doença renal policística parental pode ainda não ter sido diagnosticada na altura da apresentação clínica da criança (11).

No nosso estudo, provavelmente devido à população ser escassa, não houve diferenças significativas no sexo em ambos os grupos, ao contrário de outros autores que encontraram predomínio no masculino ou feminino (10, 12).

A idade média de diagnóstico foi concordante nos dois grupos com o descrito na bibliografia <sup>(3, 10)</sup>, tendo sido claramente mais precoce na forma recessiva.

As manifestações clínicas de ambos os grupos estão globalmente de acordo com a bibliografia <sup>(1, 3, 10)</sup>.

O facto de não haver história familiar da doença em duas crianças com a forma dominante levantou-nos algumas dúvidas, atendendo ao facto adicional de serem aqueles cujo diagnóstico surgiu na sequência de outras doenças. Contudo será importante lembrar que esta doença pode surgir por mutação espontânea <sup>(1, 9)</sup>, ou que poderão tratar-se de casos em que a detecção de cistos nos progenitores se fará mais tarde <sup>(11)</sup>. Poder-se-á tratar, contudo, de cistos secundários a doenças renais tal como sucede na Insuficiência renal crónica, embora o seu número e volume sejam mais sugestivos de doença policística dominante.

É discutível ter-se excluído deste estudo duas crianças com cistos renais simples, e história familiar positiva de doença policística dominante, visto outros autores considerarem ser altamente preditivo da doença a presença de um cisto simples na criança assintomática <sup>(3, 10)</sup>.

A doença recessiva revelou nitidamente duas formas clínicas: a de apresentação perinatal (caracterizada pela alta mortalidade) e a dos sobreviventes (que estão clinicamente bem e mantêm função renal razoável). Foi curioso ter-se feito o diagnóstico de doença recessiva numa criança, apenas aos quatro anos e meio no decurso do estudo de uma hepatoesplenomegalia.

Apesar do diagnóstico ecográfico pré-natal ser cada vez mais frequente e a medicina intensiva neonatal estar mais desenvolvida, a mortalidade neonatal ligada à forma recessiva foi ainda considerável, em relação a outros estudos publicados <sup>(6)</sup>.

Relativamente às malformações associadas à forma recessiva, salientamos o raro síndrome polimalformativo com polidactilia, miocardiopatia hipertrófica, hidronefrose unilateral e insuficiência renal crónica, que não encontramos referida na literatura. A associação com estenose

hipertrófica do piloro já tinha sido descrita em relação com outras doenças císticas renais <sup>(10)</sup>.

Destacamos igualmente um caso de fibrose hepática congénita associada à forma dominante, semelhante ao já descrito <sup>(6)</sup>.

A análise genética permitirá um melhor conhecimento da patofisiologia desta doença a nível molecular, um diagnóstico pré-natal mais preciso com maior informação prognóstica. Estes avanços na área da genética molecular permitirão alguma esperança na descoberta de terapêuticas efectivas <sup>(4, 11)</sup>.

### Bibliografia

1. Gabow PA et al. Autosomal dominant polycystic Kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332-42.
2. Fick GM, Gabow PA Hereditary and acquired cystic disease of the Kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 951-64.
3. Becker Niki et al. Congenital Nephropathies and Uropathies. *Pediatric Clinics of North America* 1995; 42(6): 1319-41.
4. Murcia NS et al. The molecular biology of polycystic Kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 721-6.
5. Cole BR et al. Polycystic Kidney disease in the first year of life. *J Pediatr* 1987; 115(5): 693.
6. Sushmita R et al. Autosomal recessive polycystic Kidney disease: long term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 302-6.
7. Stapleton FB et al. Infantile polycystic Kidney disease: an imaging dilemma. *Urol Radiol* 1983; 5: 89-94.
8. Slovis T. L. et al. Hyperechoic Kidneys in the newborn and young infant. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 294-302.
9. Parfrey PS et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic Kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323 (16): 1085-90.
10. Avner Ellis. Renal dysplasia and cystic disease. In: Malcolm A. Holiday, T. Martin and Ellis Avner. *Pediatr Nephrol* 3th ed 1994; 474-80.
11. Guay-Woodford Lisa M et al. Diffuse renal cystic disease in children: morphologic and genetics correlations. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 173-82.
12. Gang DL et al. Infantile polycystic Kidney disease of the liver and Kidneys. *Clin Nephrol* 1986; 25: 28-36.
13. Kaplan B et al. Autosomal recessive polycystic Kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 43-9.