

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Formas de expressão da Doença Renal Poliquística Autossómica Recessiva: a propósito de um caso clínico de diagnóstico pré-natal

Manuel de Paula Pinto e Castro Pereira

M

2018



Título: Formas de expressão da Doença Renal Poliquística Autossómica Recessiva: a propósito de um caso clínico de diagnóstico pré-natal

Estudante:

Nome Completo: Manuel de Paula Pinto e Castro Pereira

Endereço de correio eletrónico: manuelppcp@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Maria Paula de Sousa Pires de Matos

Assistente Graduada de Pediatria no Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto

Licenciatura em Medicina

Coorientador:

Teresa Maria Pereira Padrão Temudo

Assistente Graduada de Pediatria no Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto

Doutoramento em Medicina

Junho de 2018

Assinatura do Estudante

Manuel Castro Pereira

Assinatura da Orientadora

Paula Paula Sousa Lima de Matos

Assinatura da Coorientadora

Teófilo Teófilo

Junho 2018

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Dra. Paula Pires de Matos por toda a disponibilidade e apoio que me proporcionou na elaboração desta dissertação.

À minha família, amigos e a todos os meus colegas de curso por todo o apoio e acompanhamento ao longo do curso.

Por fim, gostaria de agradecer ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, a todos os professores e auxiliares que fizeram parte da minha jornada enquanto aluno de medicina e que tiveram um papel fulcral na minha formação enquanto futuro médico.

RESUMO

Introdução: A Doença Renal Poliquística Autossômica Recessiva (DRPAR) pertence a um grupo de patologias geneticamente heterogêneas que constituem uma causa importante de doença renal crônica (DRC). A Doença Renal Poliquística Autossômica Recessiva é a doença renal quística mais comum na população pediátrica e apresenta um espectro variável de manifestações clínicas. A base patofisiológica deste grupo de doenças, está relacionada com defeitos na estrutura e função dos cílios primários devido a mutações no gene *Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1* ou PKHD1.

Descreve-se o caso de uma criança com diagnóstico pré-natal de Doença Renal Poliquística Autossômica Recessiva que apresentou um fenótipo com expressão renal exclusiva durante os primeiros quatro anos de vida. O estudo genético revelou a mutação c.664A>G em heterozigotia no gene PKHD1, já descrita e associada à doença, e a variante c.2280-1G>A também em heterozigotia no gene PKHD1, não descrita na literatura, mas com grande probabilidade de ser patogénica.

Objetivos: Esta dissertação tem como objetivo realizar uma revisão da literatura existente sobre a Doença Renal Poliquística Autossômica Recessiva focando-se nas características da doença com aplicação no Caso Clínico apresentado.

Metodologia: Foi conduzida uma pesquisa no *PubMed* com levantamento e análise crítica de artigos científicos, estudos e meta-análises na sua maioria escritos na língua inglesa utilizando palavras-chave como “Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease”, “ARPKD”, “PKHD1 gene” e “PKD”.

Discussão: Este caso ilustra a importância da análise funcional de mutações do gene PKHD1, para uma melhor percepção da variabilidade fenotípica na Doença Renal Poliquística Autossômica Recessiva.

Palavras-chave: Doença Renal Poliquística Autossômica Recessiva, DRPAR, PKHD1, ciliopatias.

ABSTRACT

Background: Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD) belongs to a group of genetically heterogeneous pathologies that constitute a major cause of chronic kidney disease (CKD). Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease is the most common cystic kidney disease in this population, with a variable spectrum of clinical manifestations. The pathophysiological basis of this group of diseases is related to defects in the structure and function of primary cilia due to mutations in the PKHD1 gene. We report on a female child with prenatal diagnosis of ARPKD, who presented an exclusive renal phenotype during the first four years of life. The genetic study of the PKHD1 gene revealed a known mutation, c.664A>G in heterozygosity in the PKHD1 gene, previously described and associated with the disease, and a c.2280-1G>A variant, also in heterozygosity in the PKHD1 gene, not described in the literature, but with a high probability of being pathogenic.

Objectives: This dissertation aims to do a review of the existing literature on Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD), focusing on the characteristics of the disease with application in the presented clinical case report.

Materials and Methods: A PubMed research was made with a critical analysis of scientific papers, studies and reports mostly written in the English language and using keywords such as "Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease", "ARPKD", "PKHD1 gene" and "PKD".

Conclusions: This case illustrates the importance of the functional analysis of mutations in the PKHD1 gene, for a better perception of the phenotypic variability in Autosomal recessive polycystic kidney disease.

Key-words: Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD, PKHD1 gene, PKD, Cystic Kidney Diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS

ARA	Antagonista do recetor da angiotensina
DAP	Diâmetro ântero-posterior
DGP	Diagnóstico Genético Pré-implantação
DRC	Doença renal crónica
DRPAR	Doença Renal Poliquística Autossómica Recessiva
DRPAD	Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FHC	Fibrose Hepática Congénita
HP	Hipertensão Portal
HTA	Hipertensão Arterial
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
IRC	Insuficiência renal crónica
ITU	Infeção do trato urinário
MAPA	Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
PAM	Pressão arterial média
PKHD1	Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1
RM	Ressonância magnética
RN	Recém-nascido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
VA	Ventilação assistida
V2R	Recetor V2 da vasopressina

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
RESUMO.....	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	iv
LISTA DE ANEXOS	vi
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.1. INTRODUÇÃO.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIA:.....	2
1.2.1. <i>Incidência.....</i>	2
1.2.2. <i>Mortalidade.....</i>	2
1.3. PROGRESSÃO	2
1.4. ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	3
1.5. VARIABILIDADE DO FENÓTIPO CLÍNICO E GENES MODIFICADORES.....	4
1.6. PERÍODO NEONATAL.....	5
1.7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	6
1.7.1. <i>Relação renal e hepática</i>	7
1.8. DIAGNÓSTICO	7
1.8.1. <i>Testes genéticos</i>	8
1.9. ABORDAGEM E TRATAMENTO	9
1.10. PROGNÓSTICO	11
2. DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO.....	12
3. DISCUSSÃO	15
4. CONCLUSÃO	17
BIBLIOGRAFIA	18
ANEXOS.....	20

LISTA DE ANEXOS

Gráfico 1	19
Gráfico 2	20
Gráfico 3	21
Gráfico 4	22
Gráfico 5	23
Gráfico 6	24
Gráfico 7	25
Gráfico 8	26

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. INTRODUÇÃO

A Doença Poliquística Autossômica Recessiva (DRPAR) pertence a um grupo de patologias geneticamente heterogêneas que constituem uma causa importante de doença renal crônica (DRC). Destes, a doença renal poliquística autossômica dominante (DRPAD) é a doença monogénica mais comum, afetando 12 milhões de pessoas em todo o mundo.

A doença renal poliquística autossômica recessiva (DRPAR) é mais rara e afeta principalmente a população pediátrica, sendo a doença renal quística mais comum nesta população¹. A base patofisiológica deste grupo de doenças, também denominadas por *ciliopatias*, está relacionada com defeitos na estrutura e função dos cílios primários. A DRPAR deve-se principalmente, se não exclusivamente, a mutações no gene *Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1* (PKHD1). O gene PKHD1 codifica a fibrocistina/poliductina, uma proteína que se acredita que seja fundamental na manutenção da arquitetura tridimensional tubular. Na DRPAR os quistos renais caracterizam-se por dilatações não obstrutivas dos ductos coletores. A fibrose hepática congénita (FHC), que tipicamente ocorre na DRPAR, resulta da malformação dos pratos ductais em desenvolvimento. Os doentes com DRPAR apresentam frequentemente rins aumentados no período perinatal e embora os recém-nascidos gravemente afetados possam morrer na infância devido a insuficiência pulmonar ou sépsis, as taxas de sobrevivência aumentaram drasticamente devido à melhoria dos cuidados neonatais e terapia anti-hipertensiva. No entanto, tanto a doença renal como hepática são progressivas na maioria dos pacientes, com taxas variáveis de deterioração. Grande parte destes doentes vão apresentar fibrose hepática, hipertensão portal, doença renal crônica e necessitar de transplante renal em idade pediátrica. Um subconjunto de pacientes também apresenta dilatações quísticas dos ductos biliares (síndrome de Caroli) com risco aumentado de colangite recorrente. A Hipertensão arterial grave de início precoce, a insuficiência renal, as varizes esofágicas hemorrágicas e colangite recorrente são as principais causas de morbi-mortalidade.

Deste modo, a DRPAR requer uma vigilância adequada, com o intuito de limitar a morbidade e mortalidade, abordagens bem informadas para o diagnóstico e tratamento, com o objetivo de otimizar a qualidade de vida. O tratamento deve ser o produto de uma equipa multidisciplinar da qual devem fazer parte perinatologistas, neonatologistas, nefrologistas pediátricos, hepatologistas, geneticistas e especialistas do comportamento para coordenar a abordagem do doente desde o período neonatal até à idade adulta².

1.2. EPIDEMIOLOGIA:

1.2.1. Incidência

Em contraste com a DRPAD, a DRPAR é bastante mais rara³, correspondendo a aproximadamente 2-3% das doenças poliquísticas renais⁴. Tem uma incidência de 1 em 20 000 nados vivos e uma frequência de portador de 1 em 70⁵.

1.2.2. Mortalidade

Quanto à mortalidade, a DRPAR era previamente considerada como uma doença fatal em recém-nascidos. Contudo, com os cuidados neonatais atuais a mortalidade tem vindo a diminuir drasticamente⁶. Mais de 70% dos doentes sobrevivem ao período neonatal e desses, mais de 80% sobrevivem acima dos 10 anos de vida⁶, sendo a principal causa de morte, durante o período neonatal, a insuficiência respiratória por hipoplasia pulmonar, consequência da compressão torácica provocada por rins massivamente aumentados durante o desenvolvimento fetal^{4,5}. Entre os doentes que sobrevivem ao período neonatal, cerca de 50% progride para insuficiência renal terminal durante a primeira década de vida¹.

1.3. PROGRESSÃO

Apesar da mortalidade e morbidade significativa nesta população, ainda se regista uma grande limitação ao nível de estudos prospetivos sobre a progressão de doentes com DRPAR. A maioria dos estudos baseiam-se em análises retrospectivas e/ou registos clínicos que, por sua vez, têm grandes limitações⁶. Deste modo, os fatores de risco específicos da progressão da doença renal na DRPAR ainda são pouco documentados⁷. No entanto, fatores como a taxa de filtração glomerular (TFG) basal estimada, o genótipo, o volume renal total e a hipertensão arterial (HTA) têm-se afirmado como importantes na progressão pediátrica da DRC^{6,8}. Daqui advém a necessidade de encontrar novas opções terapêuticas que atrasem a progressão da doença⁶.

1.4. ETIOLOGIA E PATOGÉNESE

A DRPAR resulta de mutações no gene PKHD1³, sendo o único gene conhecido para a DRPAR clássica⁵. O gene PKDH1 é um gene de grandes dimensões que se estende sobre um segmento genómico de cerca de 500 pares de quilobases localizadas no cromossoma 6p12. A maior zona de leitura compreende 66 exões e codificam o complexo poliductina/fibrocistina⁵, uma proteína com 4074-aminoácidos que é expressa nos rins, glândulas suprarrenais, vias hepáticas e pâncreas, mais especificamente nos cílios primários, com concentração nos corpos basais⁴. A dimensão e complexidade deste gene traduz um perfil de transcrição complexo, responsável pela formação de múltiplas isoformas proteicas⁹. As mutações distribuem-se pelo gene e a existência de polimorfismos é comum. A função exata da poliductina/fibrocistina mantém-se pouco clara. Contudo, numerosas proteínas associadas a outras doenças fibrocísticas hepatorenais também se localizam nos corpos basais dos cílios primários. Deste modo, parece haver um papel importante no desenvolvimento e manutenção da arquitetura tubular renal⁸. Mutações na poliductina/fibrocistina causam diferenciação epitelial anormal, seguida de apoptose e secreção de fluido, resultando em formações quísticas clinicamente detetáveis⁴. Têm sido encontradas mutações em toda a extensão do PKHD1 e até à data mais de 300 mutações foram consideradas patogénicas, sendo registadas na Base de Dados da DRPAR (<http://www.humgren.rwth-aachen.de>)¹⁰, das quais cerca de metade são mutações *missense*. Cerca de 15-20% de todos os alelos mutados apresentam uma mutação de transição C→T na posição 107 do exão 3, (p.Thr36Met), sendo esta a mutação mais comum em famílias de diferentes grupos raciais¹¹. Com a exceção desta mutação, não se verificaram mais mutações caracteristicamente comuns, sendo que grande parte das mutações são únicas para uma certa linhagem⁸. Tratando-se de uma doença de carácter autossómico recessivo, a DRPAR tem um risco de recorrência de 25%, independentemente do sexo².

1.5. VARIABILIDADE DO FENÓTIPO CLÍNICO E GENES MODIFICADORES

Nos anos recentes tornou-se claro que há uma enorme variabilidade na gravidade do fenótipo clínico das doenças renais poliquísticas, mesmo dentro de uma mesma família¹². A hereditariedade genética mendeliana clássica falha muitas vezes em explicar este fenômeno⁵. Cerca de 20% dos irmãos com DRPAR demonstraram variabilidade marcada no fenótipo, indicando que o genótipo por si só não é suficiente para explicar a variabilidade fenotípica¹³. De entre os fatores que possam estar relacionados com essa variabilidade destacam-se a influência de complexos modificadores de gene, identificado em modelos de murino com rins poliquísticos congênitos no cromossoma 4⁹, a existência de diferentes combinações de mutações, fatores epigenéticos, efeitos hormonais, fatores ambientais ou até a aleatoriedade³. Do mesmo modo, a maior parte dos doentes são heterozigóticos, com diferentes mutações nos dois alelos dada a grande diversidade de mutações, o que por si só torna difícil perceber o efeito funcional de uma mutação em particular⁸. Por outro lado, a maioria das mutações são exclusivas de determinada família pelo que a previsão do desfecho clínico se torna ainda mais difícil⁴.

Ainda que o desfecho clínico com base no genótipo seja incerto, a ocorrência de determinadas mutações está correlacionada com fenótipos mais severos. Doentes portadores de duas mutações *nonsense*, nas quais é introduzido um codão de terminação e conseqüentemente se forma uma proteína truncada, geralmente apresentam um fenótipo grave com morte peri ou neonatal, enquanto que doentes que sobrevivem o período neonatal frequentemente são portadores de pelo menos uma mutação *missense*^{5, 14}. No entanto, certas mutações *missense* podem ser tão devastadoras como as *nonsense*².

1.6. PERÍODO NEONATAL

A expressão mais típica da doença ocorre no período neonatal e inclui uma história de oligoâmnios, rins de grande volume e síndrome de Potter (hipoplasia pulmonar que pode resultar em insuficiência respiratória e morte perinatal)⁸. Apesar de por si só não se correlacionar com o grau de disfunção pulmonar,⁸ a precocidade do surgimento de oligoâmnios correlaciona-se com mortalidade perinatal elevada³.

Após o nascimento, as manobras imediatas de reanimação são essenciais, assim como um exame físico exaustivo com o objetivo de excluir defeitos estruturais que possam apontar para outras etiologias⁴.

Quando existe suspeita de DRPAR, a grávida deve ser encaminhada para um estabelecimento com Unidade de Cuidados Intensivos neonatais. O plano de parto deve incluir a possibilidade de parto por cesariana pela possível existência de distocia abdominal fetal devido a aumento renal². Apesar da hipoplasia pulmonar ser uma causa *major* na disfunção respiratória, a presença de rins massivamente aumentados em volume, limitando a normal mobilidade diafragmática, também tem um papel importante. O estado pulmonar do recém-nascido dita a terapêutica², pelo que o tratamento inicial passa pela estabilização da função respiratória, podendo ser necessário recorrer a ventilação mecânica¹⁵. A proporção de doentes com necessidade de ventilação mecânica ainda não está estabelecida com precisão, mas estima-se que seja necessária em 41% dos recém-nascidos⁸. Têm sido descritas várias estratégias agressivas no tratamento de doentes com uma apresentação clínica grave, incluindo nefrectomia uni ou bilateral com o objetivo de melhorar a nutrição e ventilação⁸. Contudo, vários estudos não mostraram evidência de que a nefrectomia resulte em melhoria da função respiratória². A necessidade de diálise em recém-nascido gravemente afetados com DRPAR levanta questões complexas. Apesar da sobrevivência de recém-nascidos que iniciam diálise estar a aumentar significativamente, a mortalidade e morbidade continuam a ser preocupantes. Assim, a decisão de oferecer ou interromper a diálise deve ser feita em conjunto com os pais, sendo a diálise peritoneal o método preferido².

1.7. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os órgãos primariamente envolvidos na DRPAR são os rins (rins poliquísticos) e o fígado (fibrose congénita hepática). Adicionalmente, inúmeras outras manifestações extra-renais podem estar presentes e, ainda que menos frequentes, podem manifestar-se em qualquer idade e estadio da doença, tendo maior prevalência em idades mais avançadas³. São exemplo de manifestações extra-renais a fibrose hepática congénita (FHC), a hipertensão portal (HP), a hepatoesplenomegalia, quistos hepáticos e pancreáticos, colangite ascendente, colangiocarcinoma, doença pulmonar crónica e aneurisma cerebral¹⁶. A variabilidade do atingimento de órgãos entre doentes ainda não está completamente elucidada, contudo, diferentes combinações mutacionais do gene da fibrocistina/poliductina (PKHD1) e as alterações resultantes na estrutura proteica podem explicar a variabilidade fenotípica. O aumento da taxa de sobrevivência através de avanços nos cuidados neonatais de suporte permitiu um avanço no reconhecimento de um espectro de manifestações clínicas mais abrangente⁸.

O típico fenótipo renal consiste em rins hiperecogénicos aumentados com dilatação fusiforme dos tubos coletores. Os doentes podem progredir para DRC em estadio terminal em diferentes idades³, sendo que vários estudos demonstraram que a progressão para DRC em estadio terminal está intimamente relacionada com a idade de apresentação clínica da doença¹⁷: a taxa de sobrevivência renal 20 anos após diagnóstico de DRPAR era de cerca de 36% em doentes com diagnóstico antes do primeiro ano de idade comparativamente a 80% nos doentes diagnosticados entre o primeiro e o vigésimo ano de vida⁸.

O espectro clínico da DRPAR é mais abrangente do que previamente pensado. Embora o fenótipo renal seja predominante, a HTA e a atresia biliar intra-hepática mantêm-se manifestações importantes, afetando cerca de 80% e 40% dos doentes, respetivamente³. A HTA é uma importante causa de morbilidade nestes doentes e o seu aparecimento muitas vezes precede um declínio na função renal⁸. É caracteristicamente de difícil controlo farmacológico e, muitas vezes são necessários até cinco fármacos anti-hipertensivos para controlar HTA severas em doentes mais novos¹⁸. A hiponatremia é frequentemente observada em crianças com fenótipo renal precoce¹⁸, com prevalências que abrangem desde os 27-79% em alguns estudos⁸. Doentes com DRPAR parecem ter também elevado risco de cálculos urinários e infeções do trato urinário (ITU), provavelmente relacionadas com estase urinária nas dilatações císticas, com uma prevalência de cerca de 20-50%, sendo mais comuns no sexo feminino^{8, 18}.

Além da patologia renal, a DRPAR caracteriza-se pela disgenesia da tríade hepática portal, caracterizada por hiperplasia de ductos biliares e FHC, por defeitos no remodelamento do prato ductal fetal. Estas alterações ocorrem quase invariavelmente, até certo ponto, em doentes com DRPAR^{1, 3, 8}, ainda que possam ser observadas apenas a nível histológico em certos grupos de doentes ou como apresentação inicial³. As complicações hepáticas como a colangite, a hipertensão portal com hiperesplenismo e a hemorragia varicosa podem ser letais e resultar em necessidade de transplante¹. Outras complicações como a doença pulmonar crónica podem ocorrer à medida que a criança se torna mais velha³.

1.7.1. Relação renal e hepática

Estima-se que aproximadamente 40% dos doentes com DRPAR apresentem um fenótipo combinado renal/hepático grave³. Contudo, apesar da maioria dos doentes mostrar um grau comparável de gravidade entre a disfunção renal e hepática, ainda não está atualmente esclarecida a existência de correlação direta ou interdependência entre os dois órgãos⁵. Por outro lado, vários estudos documentaram a inexistência de correlação entre a gravidade da doença hepática e renal. Aliás, doentes com DRPAR com apresentação tardia podem ter um fenótipo predominantemente hepático com poucas ou nenhuma manifestações renais⁸.

1.8. DIAGNÓSTICO

Um diagnóstico precoce e correto é essencial tanto para o tratamento dos doentes com doença quística renal como para o aconselhamento familiar⁵. Apesar do diagnóstico de DRPAR na população pediátrica ser principalmente baseado em achados clínicos, a história familiar é de grande relevância¹⁵. De facto, o diagnóstico é frequentemente suspeitado em primeira mão por médicos obstetras, nomeadamente pela deteção de rins hiperecogénicos ou de oligohidrâmnios em ecografia prenatal^{3, 8}.

A ecografia típica consiste em rins hiperecogénicos e de volume aumentado bilateralmente, com fraca diferenciação corticomedular, contorno reniforme presente e múltiplos quistos de reduzidas dimensões confinados aos túbulos distais e ductos coletores⁵. Macroscopicamente, o corte da superfície demonstra extensão cortical por espaços fusiformes ou cilíndricos organizados radialmente por todo o parênquima renal, desde a medula ao córtex⁵. Os critérios de diagnóstico consistem em: (a) achados típicos detectados por imagem e (b) pelo menos um dos seguintes: sinais clínicos/laboratório de

fibrose hepática; Patologia hepática que demonstre anormalidades ductais; Aumento do volume renal ou múltiplos quistos em ambos os pais; Diagnóstico de DRPAR num irmão afetado; História familiar consistente com hereditariedade autossômica recessiva. Critérios de exclusão englobam provas genéticas, histológicas ou clínicas definitivas de outras doenças renais quísticas¹³. A ecografia de alta-definição pode aumentar a sensibilidade diagnóstica, particularmente em casos menos graves². Achados ecográficos normais não excluem DRPAR, uma vez que os achados característicos podem não surgir até ao fim do segundo trimestre de gestação, mesmo nos doentes com apresentação clínica grave⁸, com a melhor tecnologia disponível⁵. Assim, apesar ser amplamente usada no rastreio de doentes com DRPAR, ainda não é claro o seu valor prognóstico⁸.

Deste modo, são evidentemente necessários novos meios complementares de diagnóstico, não só para fornecer informação útil quanto ao prognóstico, mas também para avaliar a eficácia de potenciais terapias⁸. A ressonância magnética tem sido usada para melhor definição da anatomia renal. Pode mostrar rins aumentados com hipersinal em T2-*weighted*. Pode ser mais sensível que a ecografia na diferenciação entre quistos, parênquima normal e fibrose, contudo, o custo elevado⁴ e a falta de evidência de valor prognóstico significativo limita o seu uso⁸. A elastografia hepática transitória é um método que permite avaliar a fibrose hepática e tem sido estudada em doentes com DRPAR. Contudo ainda são necessários estudos adicionais para avaliar a utilidade clínica desta técnica⁸. As biopsias renais e hepáticas são outra opção técnica diagnóstica e são especialmente úteis na diferenciação entre DRPAR e DRPAD. Na DRPAR os quistos estão isolados no tubo coletor cortical fusiforme, enquanto que na DRPAD podem ser encontrados quistos heterogêneos ao longo de todo o nefrónio¹⁵.

1.8.1. Testes genéticos

Os testes genéticos são principalmente úteis em famílias com uma criança afetada, uma vez que possibilita a identificação de irmãos portadores assim como permite um diagnóstico definitivo em casos menos claros¹⁵. A taxa de deteção de mutação ronda os 80% para o espectro clínico de doentes com DRPAR^{4, 19}. As restantes mutações têm elevada probabilidade de se localizar em exões não codificantes ou em regiões promotoras ou reguladoras⁸, não sendo detetadas pelos métodos de sequenciação atuais⁴. Tendo em conta o grande número de doenças que podem mimetizar a DRPAR, a análise mutacional do PKHD1, segundo as metodologias *single-gene testing* atuais, não deve ser considerada como abordagem de primeira linha para crianças que se apresentem com um fenótipo do tipo DRPAR².

Tendo em conta o mau prognóstico e gravidade da DRPAR, a opção de teste prenatal e o diagnóstico genético pré-implantação (DGP) em qualquer gravidez subsequente tem vindo a ser discutida em casais portadores de mutações DRPAR⁴. Em famílias com um filho gravemente afetado com DRPAR, o DGP constitui uma alternativa importante no diagnóstico pré-natal²⁰. Para prosseguir com o DGP, as mutações transmitidas têm de ser identificadas posteriormente. De seguida, um casal deve ser submetido a fertilização *in vitro*; o embrião resultante deve ser biopsado, com a remoção de 1-2 blastómeros para teste genético⁸.

1.9. ABORDAGEM E TRATAMENTO

Ainda que não haja cura para a DRPAR têm-se vindo a verificar avanços promissores na investigação de novas terapias. Muitos novos fármacos, que parecem atrasar a progressão da formação de quistos, quer a nível renal quer a nível do trato biliar, apresentaram resultados positivos em estudos animais mas não apresentaram os mesmos resultados em humano ou ainda estão em fase de ensaios clínicos³. De entre os fármacos em investigação destacam-se inibidores da tirosina cinase do EGFR^{21, 22}, inibidores do recetor 2 da vasopressina (V2R) e inibidores da via do recetor da mTOR³.

O tratamento da insuficiência renal crónica em doentes com DRPAR é sintomática e idêntica ao tratamento de IRC de outras etiologias⁹. Contudo, a presença de HTA e defeitos na concentração urinária podem requerer mais atenção.

A restrição salina é essencial como suporte à medicação anti-hipertensiva. Apesar de os IECA's ou ARA's normalmente serem suficientes para atingir uma meta de pressões arteriais abaixo dos 140/90 mmHg, um grande número de doentes requer múltiplos fármacos para controlar a HTA²³. Bloqueadores de canais de cálcio, bloqueadores-beta, e fármacos diuréticos também poderão ser considerados no controlo da HTA²⁴. Pressões arteriais mais baixas são toleráveis na maioria dos doentes, mas é necessário ter em conta os riscos/benefícios renais²³.

Dada a escassez de fármacos que atrasem a progressão da doença, as indicações atuais para o tratamento da DRPAR têm como foco a minimização e tratamento de complicações a longo termo associadas com a doença renal e hepática¹⁵. Os doentes beneficiam da adoção de estilos de vida saudáveis o mais precocemente possível. Deve ser aconselhada uma alimentação que mantenha um índice de massa corporal (IMC) entre os 20-25kg/m², com diminuição da ingestão de sal (~<90mmol/dia) e proteica (~1g/kg/dia),

aumento do consumo de fruta e vegetais, exercício físico e ainda ênfase para a ingestão hídrica²³.

Os inibidores da HMG-CoA redutase devem ser adicionados ao regime terapêutico nos doentes com níveis de LDL plasmático elevados. Em estudos recentes a pravastatina foi eficaz a atrasar o crescimento quístico em crianças com DRPAD²³.

De notar que mudanças de estilo de vida drásticas podem ser ignoradas assim como medicação com efeitos secundários graves ou incomodativos, pelo que a promoção do diálogo e a educação repetida do doente para os benefícios a longo prazo das alterações do estilo de vida e do regime farmacológico é essencial no cumprimento terapêutico²³.

O diagnóstico de doentes com síndrome de Caroli requer um elevado grau de suspeição. Não estão disponíveis *guidelines* nem consensos para a sua abordagem, como o uso de antibioterapia profilática ou o uso de ácido ursodeoxicólico para a prevenção de colangite recorrente, sépsis e colelitíase em doentes com envolvimento hepático. As indicações para a realização de *shunt* porto-sistémico e abordagens para o transplante combinado hepático-renal são complexas e devem ser individualizadas, com especial atenção para o grau de hipertensão portal, análise ecográfica seriada, histologia hepática pré-operatória^{19, 25} e a idade do doente²⁶. A colangite recorrente, ou outras complicações refratárias da hipertensão portal, é um forte indício para a consideração de transplante hepático²⁷. Os doentes com DRPAR frequentemente apresentam insuficiência grave multiorgânica. Os cuidados imediatos após o transplante hepático podem ser dificultados em crianças em diálise, e o transplante renal é particularmente desafiante na presença de hipertensão portal grave²⁸.

Certos doentes com DRPAR apresentam disfunção esplénica concomitante, colocando-os sob risco de infeção por microrganismos capsulados. Desta forma, doentes com hipertensão portal podem beneficiar de vacinação contra pneumococos, meningococos e *H. influenzae*.

1.10. PROGNÓSTICO

No passado, a DRPAR era considerada fatal no período neonatal, contudo, hoje em dia, a taxa de mortalidade à nascença é estimada em 30%, com uma taxa de sobrevivência aos 10 anos de aproximadamente 80%¹⁵. Há múltiplos fatores influenciadores do prognóstico, como a DRC em estadio terminal, a disfunção hepática, a necessidade de ventilação assistida (VA) no período neonatal e o diagnóstico precoce de oligoâmnio ou anidrâmnio. Desde já, a presença de insuficiência respiratória com necessidade de VA no período neonatal tem sido apontado como um marcador prognóstico indicativo de menor sobrevivência⁴. Por outro lado, quanto mais precoce for o diagnóstico de oligoâmnio ou anidrâmnio, maior a probabilidade de morte neonatal⁴. A maioria das crianças que sobrevivem ao período neonatal evoluem com DRC terminal e disfunção hepática. Estima-se que mais de 30% das crianças progridam para doença renal terminal dentro da primeira década de vida e outros 20-30% progridam para DRC terminal na adolescência¹⁵. Apesar dos avanços no suporte neonatal (e consequente melhoria da esperança média de vida), incluindo no suporte respiratório e diálise, o prognóstico de doentes com DRPAR grave é frequentemente incerto. A família pode ter decisões complexas no que diz respeito à limitação ou término de cuidados. Os cuidados paliativos podem ter um valor incalculável na facilitação dos processos de decisão⁸.

2. DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Criança de 4 anos de idade, caucasiana, sexo feminino, fruto de gestação vigiada de risco por diagnóstico pré-natal de dilatação do trato urinário e oligoâmnios severo. Nascida de parto induzido às 34 semanas, após protocolo de maturação pulmonar; com necessidade de apoio ventilatório não-invasivo no período neonatal. Ao nascer tinha 1890 gramas de peso (P<5), 41 centímetros de comprimento (P<5) e 31 centímetros de perímetro cefálico (P<5). Apresentou-se com icterícia (bilirrubina livre) com necessidade de dois ciclos de fototerapia. Os pais negaram patologias crônicas conhecidas, história de consanguinidade e, posteriormente, revelaram ecografias de rastreio normais.

No controlo pós-natal, realizou ecografia abdominal que revelou nefromegalia com aumento da ecogenicidade e quistos de reduzidas dimensões com predomínio medular, assim como ligeira proeminência do bacinete direito (DAP 6 milímetros). O recém-nascido apresentava-se hemodinamicamente estável, com pressão arterial sistólica (PAS) de 83 mmHg (P95) e diastólica (PAD) de 46 (P50-95) e uma pressão arterial média (PAM) de 59 mmHg (P50-95). Apresentava diurese de aproximadamente 3.3ml/kg/hora e dejeções normais. Alimentação exclusiva com leite materno com boa tolerância alimentar. Em ecografias renais subsequentes verificou-se um aumento progressivo do diâmetro bipolar anteroposterior como ilustrado no *Gráfico 1*.

Foi realizado teste genético pós-natal, por ecografia sugestiva de DRPAR, com pesquisa de mutações no gene PKHD1 que revelou a mutação c.664A>G em heterozigotia e uma variante c.2280-1G>A também em heterozigotia. Após a alta foi encaminhada para consulta externa de nefrologia pediátrica no Hospital de Braga.

A função renal foi deteriorando progressivamente desde o nascimento como ilustrado no *Gráfico 2*, verificando-se várias agudizações da IRC ao longo do tempo, em contexto de quadros infecciosos que motivaram idas ao serviço de urgência e internamentos de curta duração.

Foi diagnosticada HTA aos 9 meses altura em que apresentava PAS de 134 mmHg (P>95) e 72 mmHg de PAD (P>90-95). Foi medicada com enalapril (2,5 mg/dia). Passado um mês mantinha pressões arteriais elevadas (MAPA: valores médios 115/59 mmHg), sendo reencaminhada para consulta de Nefrologia Pediátrica do Centro Hospitalar do Porto. A HTA foi agravando com necessidade de ajuste farmacológico, estando presentemente polimedicada com amlodipina (0,17mg/kg/dia), propranolol (1,15mg/kg/dia)

e lisinopril (0,23mg/kg/dia) com controlo dos valores de pressão arterial (PAS de 97 mmHg e PAD de 58 mmHg; P50-90/50-90).

Na evolução apresentou anemia por ferropenia, hipercaliémia e albuminúria. Teve ainda várias intercorrências infecciosas que cursaram com deterioração da função renal.

Atualmente, apresenta rins com diâmetro bipolar proeminente (rim direito: 132 mm e rim esquerdo 129 mm) com hiperecogenicidade parenquimatosa e presença, em ambos os rins, de múltiplos quistos simples dispersos com diâmetro compreendido entre os 5 e os 12 milímetros.

Não se verificaram quaisquer alterações hepatobiliares a nível ecográfico desde o nascimento até à última ecografia realizada em fevereiro de 2018. Nesta ecografia, verificou-se um fígado com contornos regulares e dimensões dentro dos parâmetros da normalidade para o grupo etário, apresentando um diâmetro longitudinal, na linha médio-clavicular, de 100mm. Verificou-se ainda um aumento da heterogeneidade na ecoestrutura parenquimatosa sem lesões nodulares focais individualizáveis evidentes por esta técnica de imagem. Não se verificou presença de líquido ascítico abdominal. O baço apresentava um parênquima homogéneo com morfologia e volume normais. A vesícula biliar apresentava-se normalmente distendida e posicionada com paredes regulares e finas, sem imagens patológicas intrínsecas, nomeadamente de ordem litiásica. Não foram observadas dilatações das vias biliares intra-hepáticas nem do canal hepatocolédoco, o qual se apresentava permeável.

Na última consulta (23-04-2018), a avaliação analítica do sangue mostrou anemia (Hb 10.4 g/dL), normocrómica, normocítica. O ionograma mostrou hipercaliémia com potássio de 5,26 mmol/L, sódio de 141 mmol/L, cloretos de 101mmol/L e fósforo de 1,63 mmol/L. A bioquímica geral revelou glicose 72mg/dL, creatinina de 0,84 mg/dL e ureia 98 mg/dL. Apresentava, uma TFG de 65 ml/min/1.73 m² (calculada pela fórmula de Schwartz).

Quanto aos parâmetros antropométricos, a doente apresentou, ao longo dos quatro anos, uma estatura que se enquadrou no canal entre o percentil 25 e 50 (*Gráfico 3 e Gráfico 4*), um perímetro cefálico que acompanhou o percentil 50 (*Gráfico 5*), um peso que se manteve entre o percentil 20 e 50 (*Gráfico 6 e 7*) e um IMC dentro do percentil 50 (*Gráfico 8*), para o sexo e idade. Atualmente apresenta um comprimento de 99 cm (P25-50), 15 kg de peso (P25-50) e um IMC 15,30 kg/m² (P50-75).

Mantém-se sob tratamento conservador, medicada com suplementos de bicarbonato de sódio, alfacalcidol, colecalciferol e ferro, com ajuste progressivo das doses de acordo com os parâmetros analíticos.

3. DISCUSSÃO

O presente caso clínico reporta a uma menina caucasiana, de 4 anos de idade, com diagnóstico pré-natal de dilatação do trato urinário e oligoâmnios severo, com suspeita de DRPAR. O período neonatal cursou com complicações do foro respiratório e icterícia não colestática. No controlo pós-natal, realizou ecografia abdominal que revelou imagens muito sugestivas de DRPAR.

Estima-se que o declínio absoluto médio da TFG em doentes com DRPAR seja de 1.4mL/min/1.73m² ao ano e numa percentagem de 6% por ano. Em doentes com idade superior a 10 anos o declínio da função renal é praticamente o dobro, podendo atingir os 11.5% por ano. No caso apresentado verificou-se uma deterioração progressiva da taxa de filtração glomerular (*Gráfico 2*), verificando-se várias descompensações ao longo do tempo, em contexto de quadros infecciosos que motivaram internamento. A doente cursou, ainda, com anemia, ferropenia, hipercaliémia e albuminúria, decorrentes da doença renal crónica.

Existe uma grande variabilidade de mutações no gene PKDH1, instigando uma grande controvérsia no que diz respeito à correlação entre o genótipo e o fenótipo²⁹. Devido à grande variabilidade mutacional intrafamiliar, aproximadamente um terço destas mutações são exclusivas de uma única linhagem³⁰. Na doente estudada, foi encontrada uma mutação c.664A>G(p.Ile222Val) em heterozigotia no gene PKHD1, já descrita e associada à doença, e uma variante c.2280-1G>A, *de novo*, também em heterozigotia no gene PKHD1 não descrita na literatura, mas com grande probabilidade de ser patogénica. Por conseguinte, é possível que esta mutação c.2280-1G>A, seja responsável pelo atingimento hepatobiliar menos severo.

A patofisiologia, heterogeneidade clínica e a evolução a longo termo da DRPAR permanecem relativamente mal compreendidas, o que justifica a falta de tratamento curativo. Têm vindo a ser feitos esforços no sentido de colmatar esta lacuna. Um exemplo concreto consiste na ARegPKD cujo objetivo consiste na recolha de informação longitudinal detalhada na evolução clínica da DRPAR. Contudo, no que diz respeito à doente em questão, não existe informação pertinente disponível que justifique a ausência de atingimento hepático nem que forneça informações relevantes quanto ao prognóstico da doente. Não obstante, doentes portadores de duas mutações *nonsense*, tipicamente apresentam um fenótipo grave com morte peri ou neonatal, enquanto que doentes que sobrevivem o período neonatal, frequentemente são portadores de pelo menos uma mutação *missense*^{5, 14}, o que de facto se verifica neste caso.

Segundo a literatura, as anomalias hepatobiliares estão invariavelmente presentes a nível histológico, contudo a expressão clínica pode variar extensamente. Ademais, tendo em conta que a hipertensão portal em doentes com DRPAR ocorre em cerca de 60% dos doentes antes dos 5 anos de idade²⁴, seria de esperar que a doente apresentasse anomalias hepatobiliares. A doente apresentou uma ligeira alteração estrutural hepática na ecografia realizada em fevereiro de 2018, data em que apresentava 4 anos e 4 meses de idade. Estas alterações caracterizaram-se por um aumento ligeiro da heterogeneidade na ecoestrutura parenquimatosa. Ainda assim, não foram observadas dilatações das vias biliares intra-hepáticas nem do canal hepatocolédoco. Estas alterações, ainda que ligeiras, podem traduzir fases precoces de fibrose hepática. Deste modo, seria relevante verificar o grau de envolvimento hepático a nível histológico, uma vez que, em certos grupos de doentes com DRPAR, estas alterações podem ser observadas apenas a nível histológico.

Nesta população de doentes, característica da DRPAR, a HTA desenvolve-se geralmente nos primeiros meses de vida e a sua patogenicidade ainda não está totalmente elucidada. Não obstante, constitui uma importante causa de morbilidade nestes doentes e o seu aparecimento muitas vezes precede um declínio na função renal. É notória a sua dificuldade de controlo farmacológico combinado sendo, em certos casos, necessários até cinco fármacos antihipertensores. No caso apresentado, a doente foi diagnosticada com hipertensão arterial aos 9 meses de idade e de momento são necessários 3 fármacos antihipertensores para o controlo da sua pressão arterial (lisinopril, amlodipina e propranolol). Num estudo recente (ESCAPE) em crianças com DRC em estadió moderado a grave verificou-se que valores de pressão arterial média (PAM) em 24h a baixo do percentil 50, para o sexo e altura, podem retardar a progressão para DRC em estadió terminal^{2, 17}, o que reforça a importância de uma monitorização rigorosa tendo como objetivo a prevenção da deterioração da função renal e de sequelas hipertensivas.

O atraso no desenvolvimento em doentes com DRPAR é documentado com frequência. Contudo ainda existe discussão, entre autores, acerca da relação de especificidade entre a DRPAR e o atraso no desenvolvimento. Enquanto alguns autores registaram uma desproporção entre o atraso no desenvolvimento e o grau de disfunção renal, outros defendem a correlação entre ambos⁸. Tendo em conta os valores apresentados no caso clínico apresentado não se verificou um atraso do desenvolvimento significativo, o que pode traduzir a eficácia do acompanhamento e monitorização da doente.

4. CONCLUSÃO

É descrito um caso clínico com uma apresentação atípica com um grau de atingimento hepático menor do que o esperado, acoplada a uma mutação *de novo* do gene PKHD1. Deste modo, o acompanhamento da evolução clínica desta doente pode fornecer informação profícua para a abordagem futura de doentes com DRPAR. Por outro lado, este caso ilustra a importância da análise funcional de mutações do gene PKHD1, para uma melhor percepção da variabilidade fenotípica na DRPAR.

BIBLIOGRAFIA

1. Mekahli D, van Stralen KJ, Bonthuis M, Jager KJ, Balat A, Benetti E, et al. Kidney Versus Combined Kidney and Liver Transplantation in Young People With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Data From the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant (ESPN/ERA-EDTA) Registry. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5):782-8.
2. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenbauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr.* 2014;165(3):611-7.
3. Buscher R, Buscher AK, Weber S, Mohr J, Hegen B, Vester U, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(10):1915-25.
4. Thakur P, Speer P, Rajkovic A. Novel Mutation in the PKHD1 Gene Diagnosed Prenatally in a Fetus with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Case Rep Genet.* 2014;2014:517952.
5. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(1):15-30.
6. Dell KM, Matheson M, Hartung EA, Warady BA, Furth SL. Chronic Kidney Disease in Children S. Kidney Disease Progression in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Pediatr.* 2016;171:196-201 e1.
7. Kaplan BS, Fay J, Shah V, Dillon MJ, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 1989;3(1):43-9.
8. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics.* 2014;134(3):e833-45.
9. Gunay-Aygun M, Avner ED, Bacallao RL, Choyke PL, Flynn JT, Germino GG, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first National Institutes of Health/Office of Rare Diseases conference. *J Pediatr.* 2006;149(2):159-64.
10. Bergmann C, Frank V, Kupper F, Schmidt C, Senderek J, Zerres K. Functional analysis of PKHD1 splicing in autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Hum Genet.* 2006;51(9):788-93.
11. Bergmann C, Senderek J, Kupper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, et al. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat.* 2004;23(5):453-63.
12. Kaplan BS, Kaplan P, de Chadarevian JP, Jequier S, O'Regan S, Russo P. Variable expression of autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis within a family. *Am J Med Genet.* 1988;29(3):639-47.
13. Ebner K, Schaefer F, Liebau MC, Consortium AR. Recent Progress of the ARegPKD Registry Study on Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2017;5:18.
14. Ebner K, Dafinger C, Ortiz-Bruechle N, Koerber F, Schermer B, Benzing T, et al. Challenges in establishing genotype-phenotype correlations in ARPKD: case report on a toddler with two severe PKHD1 mutations. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(7):1269-73.
15. Kwatra S, Krishnappa V, Mhanna C, Murray T, Novak R, Sethi SK, et al. Cystic Diseases of Childhood: A Review. *Urology.* 2017;110:184-91.
16. Goilav B, Norton KI, Satlin LM, Guay-Woodford L, Chen F, Magid MS, et al. Predominant extrahepatic biliary disease in autosomal recessive polycystic kidney disease: a new association. *Pediatr Transplant.* 2006;10(3):294-8.
17. Davis ID, MacRae Dell K, Sweeney WE, Avner ED. Can progression of autosomal dominant or autosomal recessive polycystic kidney disease be prevented? *Semin Nephrol.* 2001;21(5):430-40.
18. Hoyer PF. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(2):186-92.

19. Melchionda S, Palladino T, Castellana S, Giordano M, Benetti E, De Bonis P, et al. Expanding the mutation spectrum in 130 probands with ARPKD: identification of 62 novel PKHD1 mutations by sanger sequencing and MLPA analysis. *J Hum Genet.* 2016;61(9):811-21.
20. Zerres K, Mucher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schoneborn S, Heikkila P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet.* 1998;76(2):137-44.
21. Sweeney WE, Jr., Avner ED. Emerging Therapies for Childhood Polycystic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2017;5:77.
22. Sweeney WE, Chen Y, Nakanishi K, Frost P, Avner ED. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor. *Kidney Int.* 2000;57(1):33-40.
23. Grantham JJ. Rationale for early treatment of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(7):1053-62.
24. Verghese P, Miyashita Y. Neonatal polycystic kidney disease. *Clin Perinatol.* 2014;41(3):543-60.
25. Brinkert F, Lehnhardt A, Montoya C, Helmke K, Schaefer H, Fischer L, et al. Combined liver-kidney transplantation for children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): indication and outcome. *Transpl Int.* 2013;26(6):640-50.
26. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatr Radiol.* 2009;39(2):100-11.
27. Gattone VH, 2nd. Emerging therapies for polycystic kidney disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(5):535-42.
28. Shneider BL, Magid MS. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Transplant.* 2005;9(5):634-9.
29. Hamo S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Ranchin B, Cochat P, Michel-Calemard L. [PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): Genotype-phenotype correlations from a series of 308 cases to improve prenatal counselling]. *Nephrol Ther.* 2018.
30. Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B, Pegiazoglou I, Puglia P, Eggermann T, et al. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(1):76-89.

ANEXOS

ANEXO 1

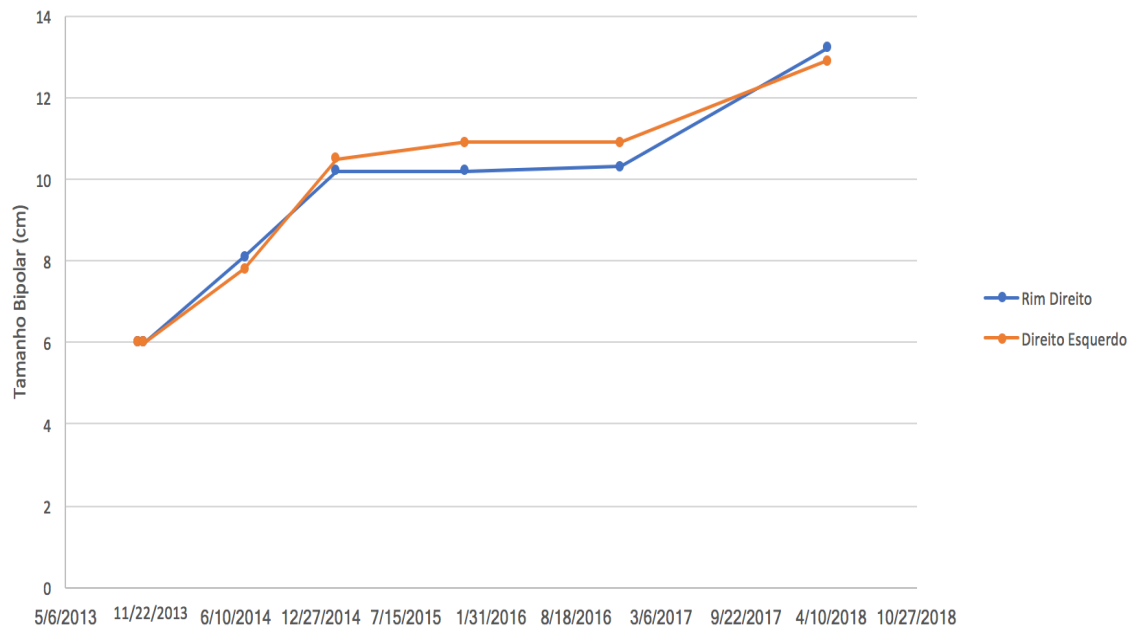


Gráfico 1 - Evolução do tamanho bipolar renal

ANEXO 2

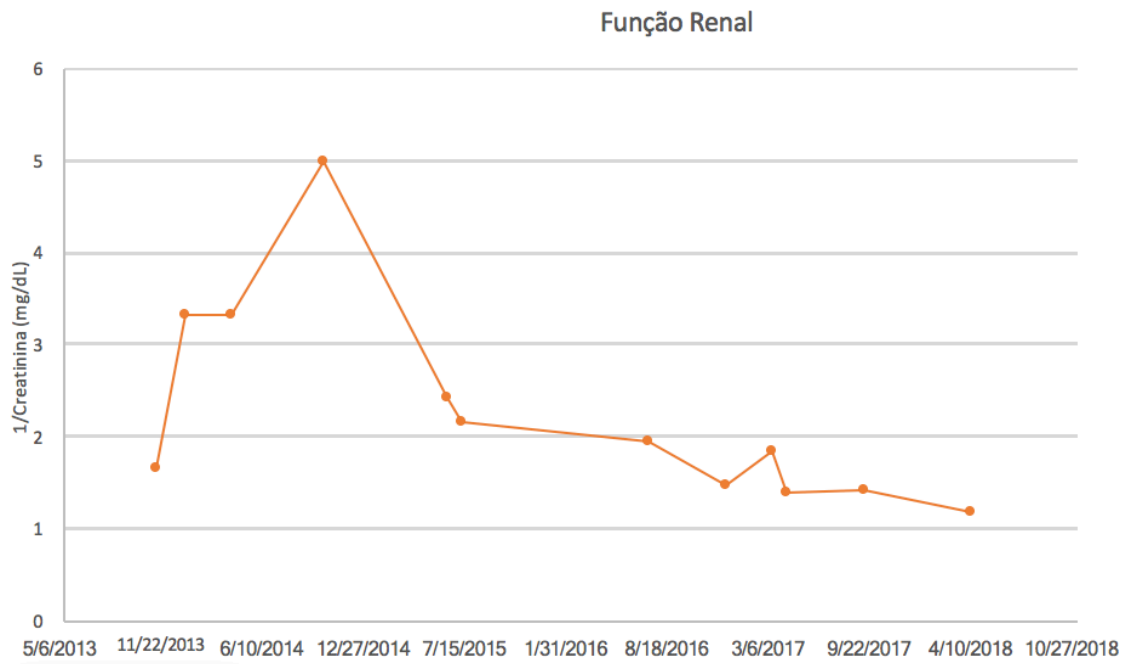


Gráfico 2 - Evolução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

ANEXO 3

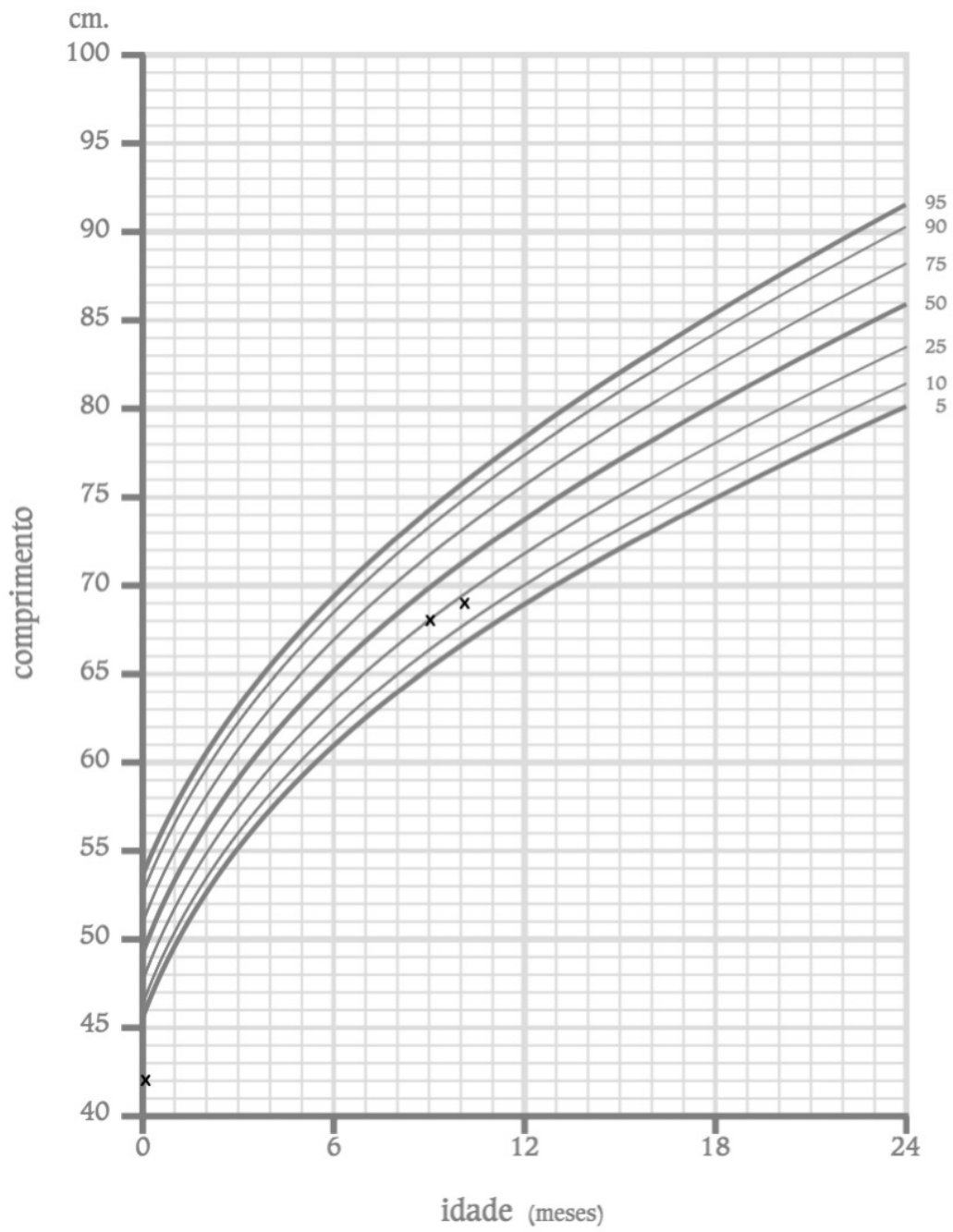


Gráfico 3 - Comprimento dos 0-24 meses

ANEXO 4

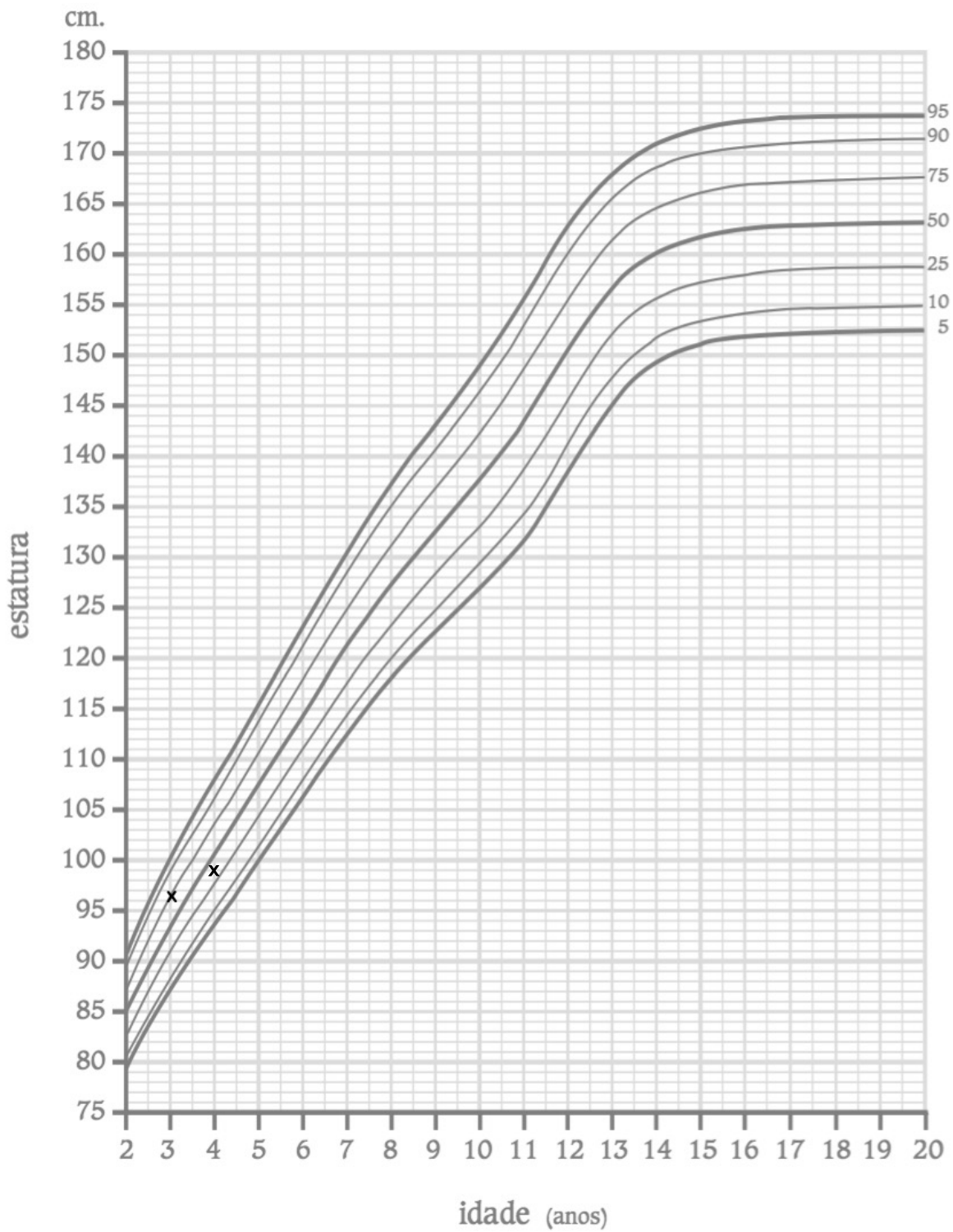


Gráfico 4 - Estatura dos 2-20 anos

ANEXO 5

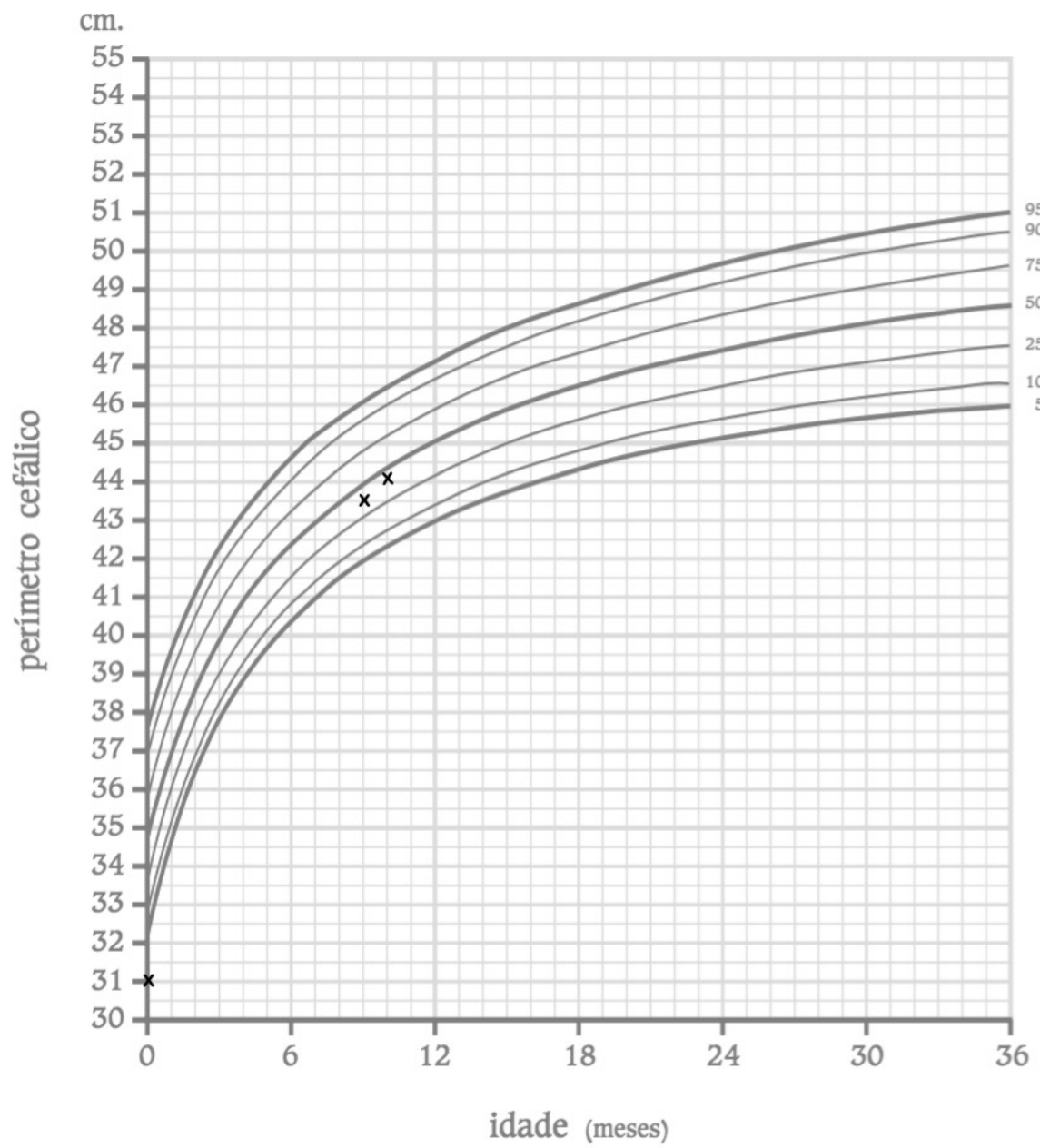


Gráfico 5 - Perímetro Cefálico

ANEXO 6

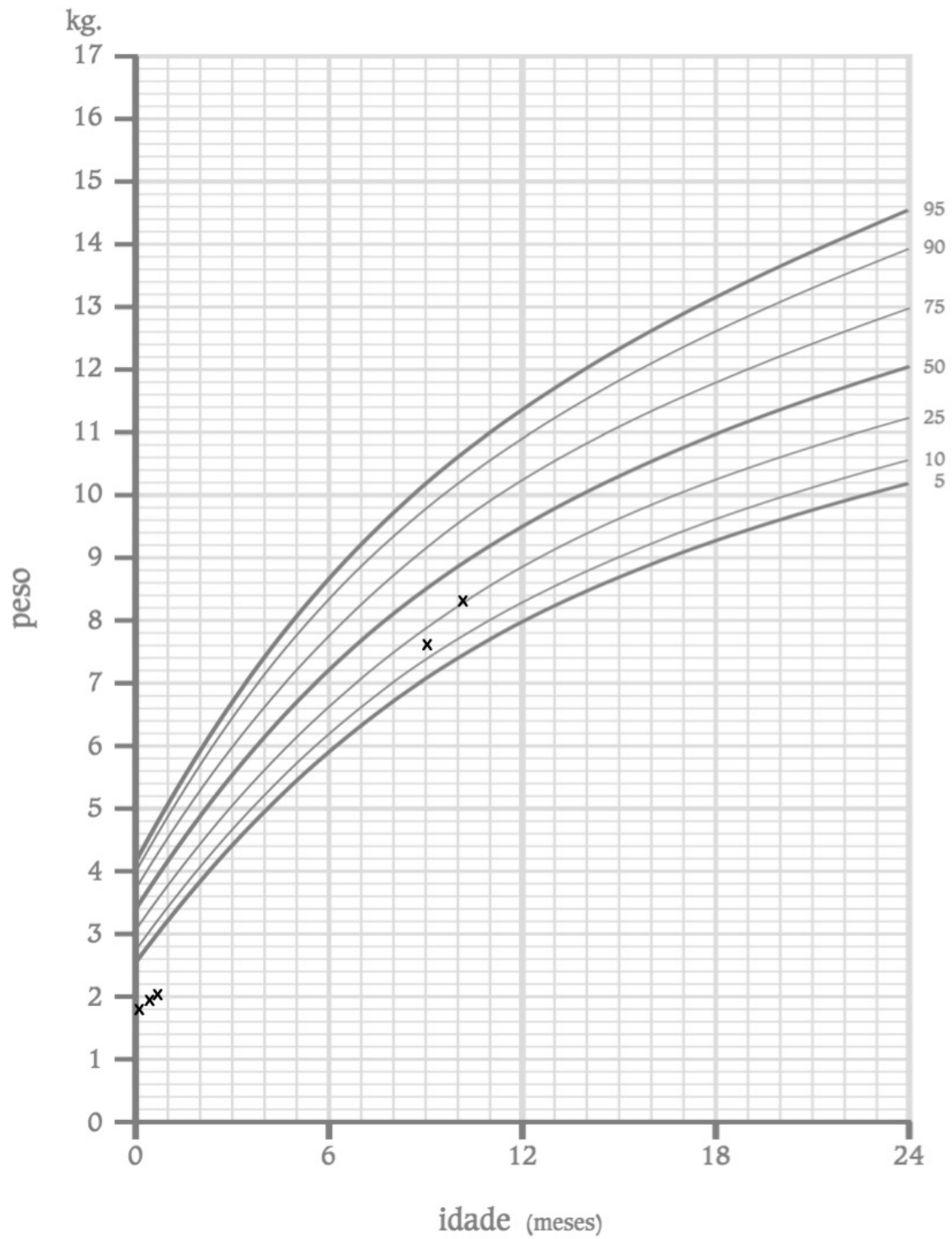


Gráfico 6 - Peso dos 0-24 meses

ANEXO 7

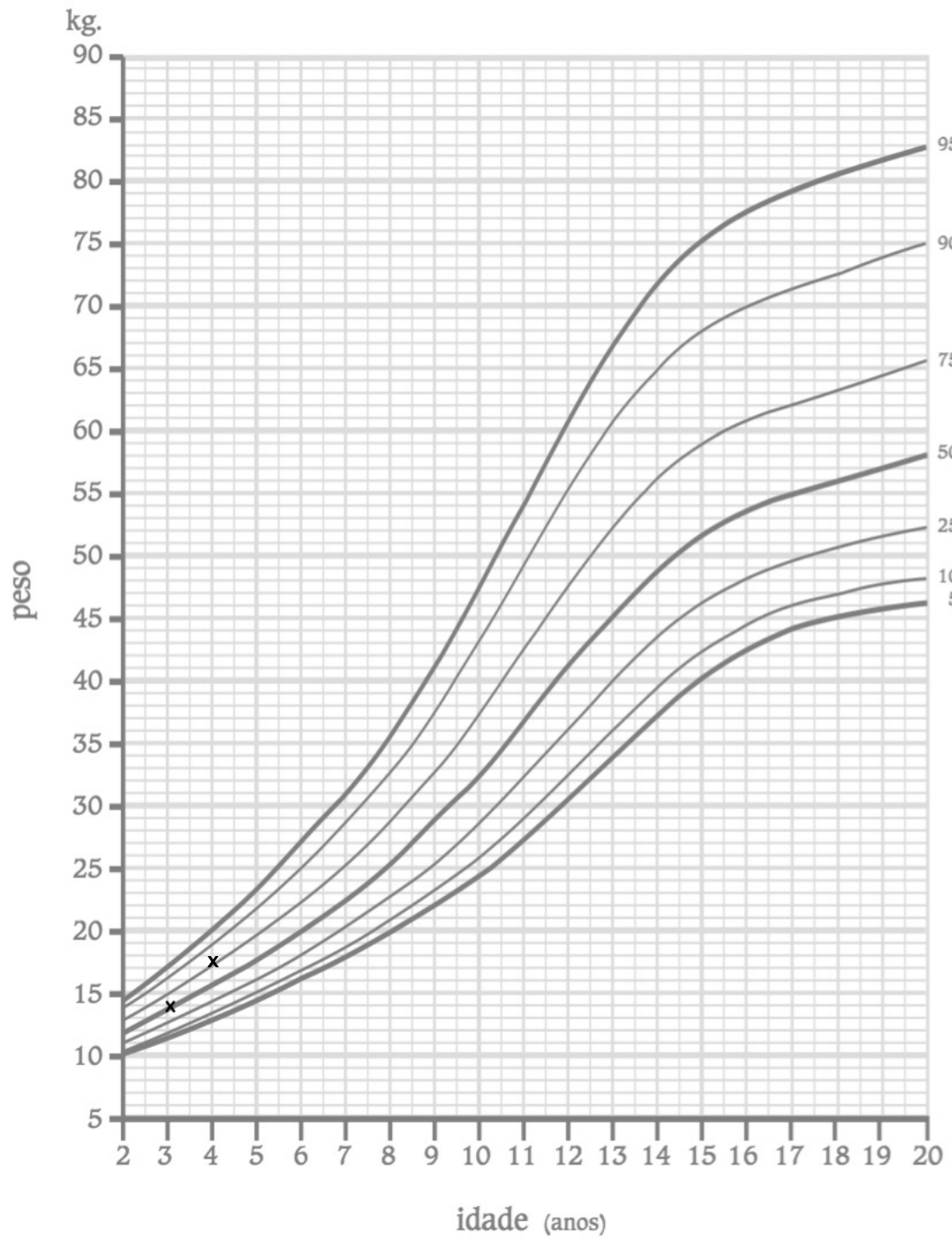


Gráfico 7 - Peso dos 2-20 anos

ANEXO 8

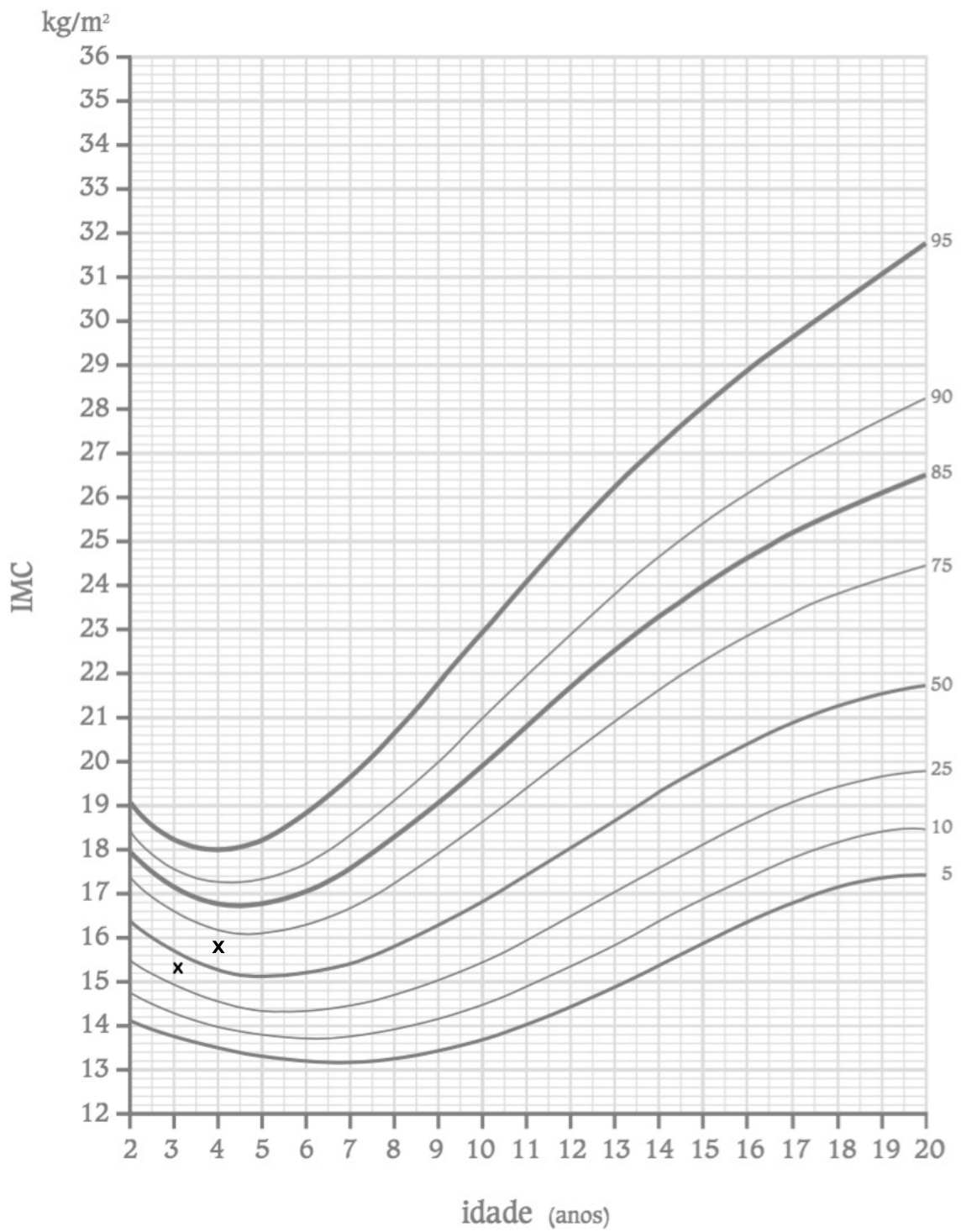


Gráfico 8 - Índice de Massa Corporal (IMC)