

O QUÊ SÃO DOENÇAS RENAI RARAS?

Boletim de informações para pacientes, familiares e representantes legais

Caro paciente, querida família,

Uma doença rara é definida quando a sua prevalência, ou seja, o número de caso sobre uma dada população, não excede um limite definido. Na Europa, esse limite é fixado em 0,05% da população, ou seja, 5 casos para cada 10.000 pessoas. Existem muitas doenças raras. O número de doenças raras conhecidas e diagnosticadas é de cerca de 7000-8000, mas esse número continua a crescer com o avanço da ciência e, especialmente, com os avanços da ciência médica e pesquisa genética. Portanto, não estamos falando de apenas alguns doentes, mas de milhões de pessoas na Itália e até mesmo dezenas de milhões em toda a Europa. De acordo com a rede Orphanet da Itália, em nosso país são 2 milhões de pessoas que vivem com doenças raras, sendo que 70% são crianças.

Existem diferentes tipos de doenças raras: congênitas, infecciosas, câncer (cancro), genéticas, degenerativas No entanto, a maioria das doenças raras são genéticas (cerca de 80% de todas as doenças raras). Doenças raras podem afetar todas as áreas e sistemas do corpo humano (sistema digestivo, sistema respiratório, pele, sistema nervoso, etc.) e, algumas vezes, podem afetar mais de um sistema, tornando-se uma condição médica que requer uma abordagem multidisciplinar. Quase todas as doenças raras são crônicas e incapacitantes, e o paciente afetado tem de viver com os seus sintomas e suas dificuldades por toda sua vida, muitas vezes desde o seu nascimento.

Doenças renais raras são doenças que afetam o rim isoladamente ou em combinação com outros órgãos. Na maioria dos casos elas são doenças genéticas e muitas vezes são necessários testes genéticos para o seu diagnóstico. Em nosso centro, os pacientes afetados por doenças renais raras podem receber cuidados adequados e de conhecimento avançado.

Este folheto destina-se a fornecer-lhe algumas informações sobre a doença da qual você pode estar sofrendo. Os nossos médicos e todos os funcionários do nosso centro estão à sua disposição, para responder às suas perguntas e fornecer-lhe qualquer explicação que precisar.

DOENÇAS GLOMERULARES HEREDITÁRIAS

Doenças glomerulares hereditárias são um grupo de distúrbios caracterizados pela alteração de estrutura e função do glomérulo renal e causados por anomalias genéticas. O glomérulo é uma estrutura renal de filtração e alterações na sua função podem resultar na perda de proteína (denominada proteinúria) e passagem de glóbulos vermelhos do sangue para a urina (hematúria). Estas doenças podem evoluir gradualmente para insuficiência renal, até mesmo terminal.

Doenças glomerulares hereditárias são provocadas por mutações em genes importantes para o desenvolvimento e funcionamento do glomérulo renal. Atualmente mais de 30 genes foram identificados como causa de doenças glomerulares hereditárias. Mutações nestes genes podem ser transmitidas com diferentes padrões de herança: autossômica dominante (um dos pais, que é afetado, transmite uma cópia do gene alterado para seu filho, que será afetado pela mesma doença), autossômica recessiva (ambos os pais, que são saudáveis, transmitem uma cópia do gene alterado para a criança, que será afetada, desde que ele/ela receba as duas cópias do gene alterado) ou ligada ao X (o gene alterado é transmitido pela mãe, geralmente saudável, para a criança do sexo masculino, que será afetada pela doença).

O diagnóstico de glomerulopatia hereditária é baseado em exames de sangue e urina. A biópsia renal pode ser necessária. Além disso, os testes genéticos são essenciais para determinar a causa da doença e, por conseguinte, o prognóstico e a melhor terapia.

DOENÇAS GLOMERULARES IMUNOMEDIADAS (GLOMERULONEFRITE)

Glomerulonefrites são doenças renais inflamatórias envolvendo os glomérulos, que são as estruturas de filtração dos rins. Esses distúrbios podem ser agudos, subagudos ou crônicos, e podem apresentar diferentes características clínicas (hematúria, proteinúria, insuficiência renal, doença renal de estágio final). Além disso, outros órgãos podem estar envolvidos (pele, articulações, sistema respiratório ...).

Glomerulonefrite pode também:

- Representar uma doença isolada (glomerulonefrite primária ou idiopática), como a nefropatia por IgA
- Ser parte de uma doença sistêmica (como o lúpus eritematoso sistêmico ou vasculite)
- Ser secundária a infecções (Streptococcus, Staphylococcus, vírus da hepatite B ou C)

Manifestações clínicas renais que podem ser associadas à glomerulonefrite:

- Insuficiência renal (aguda ou crônica)
- Hipertensão arterial
- Proteinúria, Síndrome nefrótica, que é uma síndrome clínica causada pela perda de proteína na urina e caracterizado por hipoproteinemia (queda dos níveis de proteína no sangue, em particular de a albumina), dislipidemia e retenção de líquidos (edema)
- hematúria, muitas vezes macroscópica durante as exacerbações, seguida por persistente hematúria microscópica.

O diagnóstico de glomerulonefrite requer exames de sangue, urina e frequentemente biópsia renal. As informações provenientes desses exames são necessárias para decidir o melhor tratamento das diferentes formas de glomerulonefrite.

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA (DRPAR)

A Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR) é uma doença hereditária caracterizada pelo desenvolvimento de cistos nos ductos coletores renais. Como resultado do desenvolvimento e crescimento dos cistos, os rins sofrem um aumento significativo no tamanho. Há envolvimento do fígado, sendo caracterizado por

diferentes graus de fibrose hepática congênita. DRPAR é uma doença rara, com prevalência de 1/40.000 crianças. A doença é transmitida de forma autossômica recessiva (é necessário que ambas as cópias do gene estejam alteradas) e o gene causador, denominado *PKHD1*, está localizado no cromossoma 6. Este gene codifica uma proteína chamada fibrocistina ou poliductina.

Após o nascimento, em adição à formação e crescimento de cistos renais, hipertensão arterial e infecções do tracto urinário são frequentes manifestações da doença. O envolvimento hepático pode ser completamente assintomático ou pode apresentar hipertensão portal, infecção do ducto biliar e colangite. A função hepática geralmente permanece normal. A ultrassonografia mostra hipertrofia renal, com pequenos cistos, que muitas vezes podem ser detectados ainda no período pré-natal. A ultrassonografia hepática mostra dilatação do ducto biliar e sinais de hipertensão portal. O envolvimento do fígado configura fibrose hepática congênita. A insuficiência renal é a principal complicação e a fase terminal raramente ocorre antes dos 15 anos. Os pacientes com insuficiência renal terminal necessitam diálise ou transplante renal.

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE (DRPAD)

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é uma doença hereditária caracterizada pelo desenvolvimento de cistos em algum tracto do túbulo renal. É a forma mais comum de doença renal policística, com uma prevalência de 1/1000, não sendo uma doença rara. No entanto, a doença geralmente se manifesta na idade adulta e, portanto, é considerada rara em crianças, mesmo em casos em que haja familiaridade. A maioria das famílias com DRPAD tem uma mutação no gene *PKD1*, localizado no cromossomo 16, enquanto que uma menor percentagem apresenta mutação no gene *PKD2*, localizado no cromossomo 4.

As crianças afetadas podem apresentar hematúria microscópica ou macroscópica, hipertensão arterial, infecções do trato urinário, cálculos e insuficiência renal. A ultrassonografia mostra o aumento de volume dos rins e grandes cistos. A doença também é caracterizada por manifestações clínicas em outros órgãos, como fígado, pâncreas, coração e artérias.

A insuficiência renal é uma das principais complicações da DRPAD e o estágio terminal geralmente ocorre na idade adulta, mesmo para os casos com início pediátrica. Os pacientes com insuficiência renal terminal necessitam diálise ou transplante renal.

TUBULOPATIAS PRIMÁRIAS

Tubulopatias primárias são um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por alteração funcional dos túbulos renais. Os túbulos renais desempenham muitas funções importantes, incluindo a regulação do tipo e da quantidade das substâncias que são eliminados na urina. As consequências do funcionamento impróprio dos túbulos renais são muitas e incluem grave alteração no equilíbrio ácido-base e de eletrólitos (como sódio e potássio) no sangue e na urina. Essas alterações geralmente não progridem para insuficiência renal crônica, mas podem determinar outros sinais clínicos, como distúrbios urinários, gastrointestinais e de crescimento, se não tratada adequadamente. Por esta razão, pacientes com tubulopatias primárias necessitam de terapias crônicas e de acompanhamento médico regular para verificar a eficácia do tratamento.

ANOMALIAS CONGENITAS DOS RINS E DO TRATO URINÁRIO (CAKUT)

Anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (CAKUT, Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) representam um conjunto de malformações, que podem afetar isoladamente os rins ou também outras vias urinárias (ureter, bexiga). Elas podem ocorrer em associação com anomalias congênitas de outros órgãos (por exemplo, olhos e ouvidos).

CAKUT incluem:

- Alterações renais, como agenesia renal unilateral, rim em ferradura ou hipodisplasia

- Anomalias no ureter, como obstrução da junção ureteropélvica, duplicação do sistema coletor, megaureter congênito e refluxo vesicoureteral

- Anomalias da uretra, como válvulas de uretra posterior

CAKUT pode ser completamente assintomática e, portanto, ser diagnosticada por acaso quando pacientes são submetidos à ultrassonografia renal por outros motivos (mesmo no período pré-natal), ou podem apresentar sintomas clínicos, como infecções do trato urinário. Algumas formas de CAKUT podem progredir para a insuficiência renal, até mesmo terminal.

O diagnóstico de CAKUT é baseado principalmente em testes instrumentais, incluindo ultrassonografia, que é a essencial para o acompanhamento do paciente. Além disso, a cintilografia renal e a cistouretrografia são muitas vezes úteis para completar o diagnóstico.

O tratamento da insuficiência renal terminal consiste em diálise ou transplante renal.

DOENÇA RENAL TUBULOINTERSTICIAL AUTOSSÔMICA DOMINANTE (DRIAD)

O termo "doença renal tubulointersticial autossômica dominante" corresponde a um grupo de doenças raras transmitidas como doença autossômica dominante e causadas por mutações em um dos 4 genes : *UMOD* , *HNF1B*, *MUC1* , *REN*.

Essas doenças podem apresentar manifestações clínicas variadas, como alterações urinárias isoladas, a presença de cistos renais, doença renal crônica e insuficiência renal, até mesmo terminal. Além disso, também podem ocorrer manifestações extra-renais, incluindo um tipo particular de diabetes mellitus de início juvenil (chamado MODY) e gota.

O diagnóstico é baseado em análises sanguíneas e de urina, ultrassonografia renal e pode ser confirmado por teste genético.

O tratamento da insuficiência renal terminal consiste em diálise e transplante renal.