

CAUSAS GENÉTICAS DE HEMATÚRIA

Fernanda Badiani Roberto

Hematúria glomerular persistente por mais de um ano é um sinal presente em cerca de 1% da população. As causas genéticas de hematúria compreendem em sua grande maioria três entidades glomerulares: Doença de Alport (DA), Doença da Membrana Basal Glomerular Fina (DMBF) e Nefropatia IgA Familiar (NlgA familiar). As duas primeiras se correlacionam com defeitos genéticos na estrutura da membrana basal glomerular (MBG) e a terceira com a deposição de IgA anômala no mesângio com associação genética.

Defeitos genéticos na estrutura da MBG

Para entender as alterações na estrutura da MBG, primeiro precisamos rever sua composição. A MBG é caracterizada por uma estrutura trilaminar, composta por uma lâmina densa delimitada por duas camadas externas menos densas – a lâmina rara interna e a lâmina rara externa.

Os componentes da MBG são colágeno tipo IV, laminina, nidogênio e proteoglicanos de heparan sulfato. O principal deles é o colágeno tipo IV, que é formado por seis cadeias alfa ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) produzidas pelos podócitos. Essas cadeias são organizadas em trímeros ($\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ou $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ ou $\alpha 5$ - $\alpha 5$ - $\alpha 6$) e cada duas cadeias em tripla-hélice se juntam para formar um dímero (conectado pelo domínio NC1) e dois dímeros se acoplam em um tetrâmero (conectado pelo domínio 7S) para finalizar a rede de colágeno IV (Figura 1).

O trímero $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ é encontrado tanto na MBG do néfron, quanto na do pulmão, testículo, olho e cóclea. Já o complexo $\alpha 5$ - $\alpha 5$ - $\alpha 6$ está presente na cápsula de Bowman e na pele. No glomérulo, a composição embriológica inicial $\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2$ é substituída pela $\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$ durante a maturação do néfron para garantir maior resistência da MBG a efeitos físico-químicos.

Mutações nas cadeias do colágeno IV são as responsáveis pela ocorrência da DA e da DMBF. Seis genes diferentes (COL4A1- COL4A6) decodificam as seis cadeias

alfa ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) presentes na estrutura do colágeno IV. Os genes COL4A1 e COL4A2 estão localizados no cromossomo 13, COL4A3 e COL4A4 no cromossomo 2 e COL4A5 e COL4A6 no cromossomo X.

Diferentes tipos de mutações geram diferentes alterações genômicas que serão responsáveis pelo amplo espectro fenotípico das doenças da MBG.

As mutações mais deletérias (ex: rearranjos genômicos, mutação nonsense) bloqueiam a síntese de proteínas; dessa forma, quando qualquer uma das cadeias α da tripla-hélice estiver faltando, o trímero não pode ser formado e conseqüentemente o colágeno embrionário ($\alpha 1$ - $\alpha 1$ - $\alpha 2$) não pode ser substituído pelo colágeno adulto ($\alpha 3$ - $\alpha 4$ - $\alpha 5$). O resultado é a persistência de MBG embrionária pouco resistente. Já mutações menos deletérias (ex: mutação missense) causam substituições de proteínas que apenas retardam o processo de formação dos trímeros.

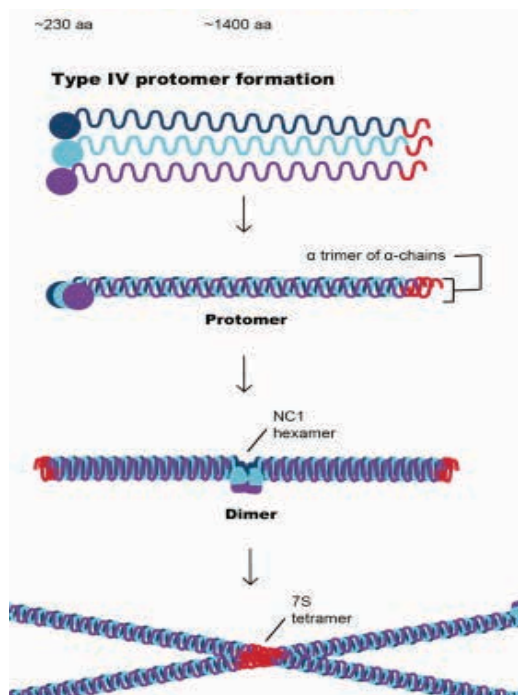


Figura 1. Estrutura do colágeno tipo IV. Fonte: Chew C and Lennon R (2018): Basement Membrane Defects in Genetic Kidney Diseases.

Doença de Alport

A DA é uma nefropatia hereditária caracterizada por hematuria glomerular persistente, associada a defeitos na composição ultra estrutural da MBG (áreas de lamelações e irregularidades de espessura), defeitos oculares e perda auditiva.

Três formas de herança foram estabelecidas em bases genéticas: ligada ao X, autossômica recessiva e autossômica dominante (Tabela 1).

Padrão de herança na Doença de Alport		
Herança	Locus afetado	Gene afetado
Ligada ao X	COL4A5 ou COL4A6	$\alpha 5$ ou $\alpha 6$
Autossômica recessiva	COL4A3 ou COL4A4	$\alpha 3$ ou $\alpha 4$
Autossômica dominante	COL4A3 ou COL4A4	$\alpha 3$ ou $\alpha 4$

Tabela 1: Padrão de herança na Doença de Alport

A forma ligada ao X corresponde a cerca de 80% dos casos, acometendo majoritariamente pacientes do sexo masculino. Quase todos os homens evoluem com doença renal crônica estágio terminal (DRET) com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) com distribuição heterogênea: 50% até os 25 anos e 90% até os 40 anos, a depender da mutação inicial (até 2015, cerca de 850 mutações no gene COL4A5 já tinham sido descritas).

As formas autossômicas atingem igualmente ambos os sexos. A DA autossômica recessiva deve ser suspeitada na presença das características clínicas típicas, com história familiar negativa. A maioria dos pacientes desenvolve DRET e surdez antes dos 30 anos de idade. Já a forma autossômica dominante é caracterizada por nefropatia familiar progressiva, mas com curso mais lento para DRET em comparação com as outras duas formas.

O quadro clínico é comum para as 3 formas de herança, com apresentações fenotípicas variadas:

- Acometimento renal: a principal manifestação é a hematúria microscópica persistente, sendo que episódios de hematúria macroscópica esporádicos podem ocorrer ao longo da vida. Na maioria das vezes, a proteinúria é ausente no início da vida, mas aumenta progressivamente e pode resultar em síndrome nefrótica, além de se correlacionar com maior progressão para DRET. As alterações características da patologia renal são melhor observadas na microscopia eletrônica (ME): adelgaçamento e espessamento da MBG de forma irregular e fragmentação da lâmina densa (Figura 2). A microscopia óptica (MO) é variada e não específica e a imunofluorescência (IF) é negativa. A IF pode ser diagnóstica quando se utilizam anticorpos contra as cadeias do colágeno IV e ela permanece negativa em indivíduos com herança ligada ao X.

- Defeitos cocleares: a perda auditiva ocorre de maneira lenta e progressiva, acometendo cerca de 80% dos homens e 25-30% das mulheres. Nas fases iniciais, o déficit auditivo é detectável apenas por audiometria.

- Defeitos oculares: ocorrem em 30-40% dos homens e 15% das mulheres. A retinopatia pode ser identificada pela presença de drusas (depósitos de cristais abaixo da retina), *flecks/dots* (lesões esbranquiçadas puntiformes) e o lenticone anterior (virtualmente patognomônico da DA).

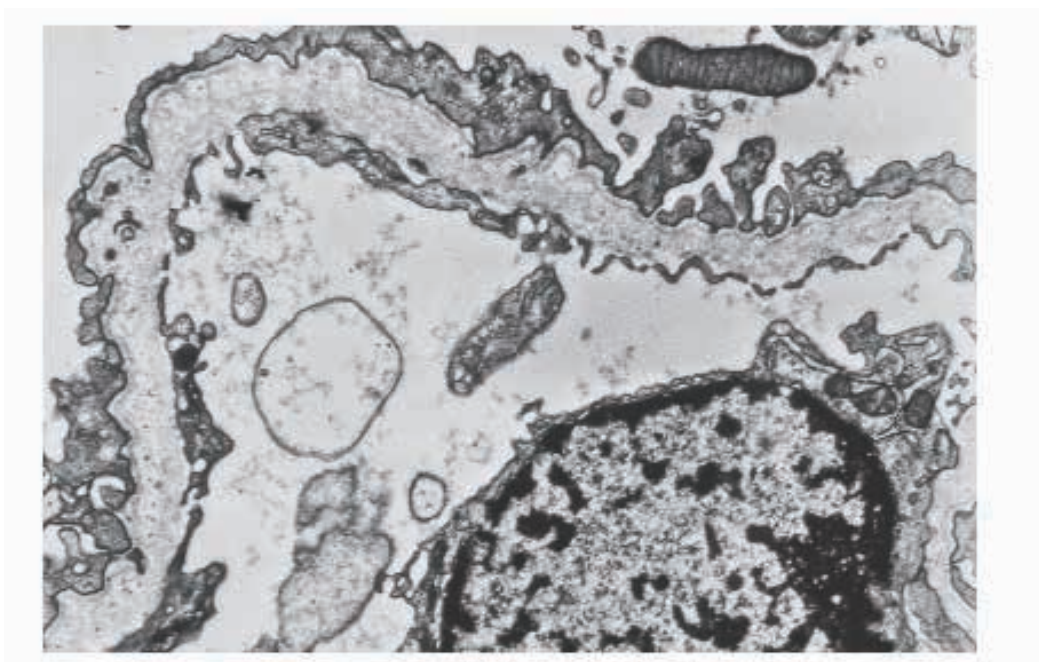


Figura 2: Presença de MBG com áreas de espessamento e adelgaçamento. Fonte: Fogo AB (2017)

O tratamento para DA consiste em retardar a progressão da doença com uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), com indicação de início precoce e mesmo na ausência de proteinúria. Outros tratamentos moleculares e genéticos, inclusive transplante de medula óssea, ainda estão em fase de estudo.

O transplante renal pode ser realizado e apresenta bons desfechos a longo prazo. A seleção de doadores vivos deve ser criteriosa pelo caráter genético da doença e a possibilidade de haver outros indivíduos afetados na mesma família, com apresentação fenotípica mais branda. Uma complicação rara, porém grave, que pode acometer 2-3% dos pacientes masculinos é a glomerulonefrite anti-MBG acometendo o enxerto renal. Há produção de anticorpos contra as cadeias $\alpha 5$ do colágeno IV na maioria das vezes, com deposição linear de IgG na MBG e perda progressiva de função renal após alguns meses no primeiro transplante, semanas em um segundo e apenas um dia em caso de um terceiro transplante.

Doença da membrana basal glomerular fina

A DMBF é considerada a causa mais comum de hematúria glomerular persistente em crianças e adultos e já foi conhecida como hematúria familiar benigna.

A mutação responsável é autossômica dominante do gene COL4A3 ou COL4A4. É reconhecida como a forma de apresentação benigna da mutação heterozigótica das cadeias $\alpha 3$ ou $\alpha 4$ do colágeno IV.

O quadro clínico habitual é composto de hematúria glomerular microscópica persistente, associada a proteinúria discreta (menor que 500mg/24h), função renal normal e história familiar positiva. O achado na patologia renal característico da doença é o afilamento uniforme da MBG identificado na ME (Figura 3). Ela pode ser diferenciada da DA devido a ausência de manifestações extra renais, sem diferença de gênero na expressão da doença e pela ocorrência incomum de proteinúria, hipertensão e DRET. Nas fases iniciais da DA, a ME pode ser semelhante a DMBF com apenas o adelgaçamento da MBG.

Em geral, os portadores de DMBF não necessitam de tratamento específico. Devido ao baixo risco de desenvolver DRET, apenas monitorização de pressão arterial, taxa de filtração glomerular e proteinúria devem ser realizados a cada 1-2 anos.

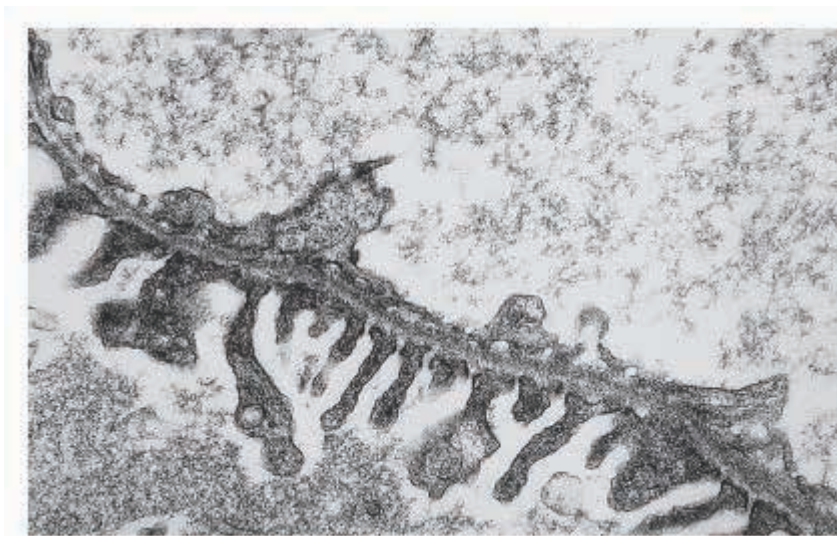


Figura 3: Presença de MBG uniformemente afilada. Fonte: Fogo AB (2017)

Nefropatia IgA familiar

A NIgA é a glomerulopatia primária mais comum na população e importante causa de DRET. Enquanto a maioria dos casos apresenta ocorrência esporádica, alguns possuem história familiar positiva.

Duas características que alertam para a base genética da NIgA são a agregação familiar e racial. Há maior prevalência da nefropatia em asiáticos e caucasianos em comparação com afrodescendentes e hispânicos. As agregações familiares correspondem a cerca de 2% dos casos de NIgA, em alguns locais. A NIgA familiar é estabelecida quando há mais de um membro na família com o mesmo padrão de nefropatia identificado por biópsia renal comprovando a NIgA. O padrão morfológico na histopatologia pode apresentar múltiplas alterações na MO, desde hiperplasia mesangial até formação de crescentes, com o diagnóstico comprovado através da IF com predomínio de IgA no mesângio.

Estudos internacionais baseiam-se em bancos de dados de 2 ou mais membros da mesma família afetados, sem a definição de uma alteração genética identificada até o momento. No entanto, o padrão de herança observado nos estudos parece ser complexo e heterogêneo, com múltiplos fenótipos.

O padrão de herança pode ser autossômico dominante ou recessivo, com penetrância variável, sendo que já foram encontradas correlações com alguns loci genéticos HLA (por exemplo: DRB1*08) e não-HLA. Estudos maiores com resultados de sequenciamento genético são necessários para melhor identificação dessas alterações genéticas.

Em geral, a NlgA familiar afeta mais homens que mulheres e apresenta um espectro de maior gravidade, devido a maior proporção de pacientes que progridem para DRET e a maior chance de recidiva da doença de base pós transplante. A NlgA evolui para DRET em 20-40% dos casos, com progressão média em 20 anos; na forma familiar, ocorre DRET em cerca de 60%, com evolução em 5 anos. O tratamento da NlgA familiar é semelhante ao tratamento padrão da nefropatia hereditária.

De maneira geral, os estudos com mapeamento genético são cada vez mais comuns e são a base para a compreensão molecular dos padrões das doenças e suas formas de transmissão para as próximas gerações. A diferenciação das formas de nefropatia baseada apenas na apresentação clínica não é capaz de definir a base genética devido a ampla apresentação fenotípica comum a diversas formas de manifestação, o que torna o conhecimento genético importante para estabelecer os diagnósticos diferenciais e individualizar o seguimento de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Johnson RJ et al. Comprehensive Clinical Nephrology, 5th ed. Elsevier: 2015. Pag 4-5; 565-574.
2. Lucio RM et at. Tratado de Nefrologia, 1^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. Pag 519-522.
3. Fogo AB et al. Diagnostic Atlas of Renal Pathology, 3rd ed. Elsevier: 2017. Pag 268-280.
4. Chew C and Lennon R (2018): Basement Membrane Defects in Genetic Kidney Diseases. Front. Pediatr. 6:11.
5. Pavlína Plevová, Josef Gut, Jan Janda. Familial hematuria: A review. The Lithuanian University of Health Sciences. Production and hosting by Elsevier Sp. 2017.
6. Clifford E. Kashtan. Familial hematurias: what we know and what we don't. Pediatr Nephrol (2005) 20:1027–1035.
7. Kashtan, CE et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV a345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. Kidney International (2018) 93, 1045-1051.
8. Fennelly, NK et al. Clinical Heterogeneity in Familial IgA Nephropathy. Nephron (2018).
9. Ming Li, Xue-Qing Yu. Genetic Determinants of IgA Nephropathy: Eastern Perspective. Semin Nephrol 38:455460 2018 Elsevier Inc.