

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



# SÍNDROME NEFRÓTICO NO 1º ANO DE VIDA

JOANA LORENZO FERREIRA

## **Síndrome Nefrótico no 1º ano de vida**

Joana Lorenzo Ferreira

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

2013

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



**Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto**

**Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto**

**Síndrome Nefrótico no 1º ano de vida**

Joana Lorenzo Ferreira<sup>1</sup>

Orientador: Professora Doutora Idalina Maria Almeida Brandão de Melo Beirão<sup>2</sup>

<sup>1</sup>6º ano do Mestrado Integrado em Medicina; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

<sup>2</sup>Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Nefrologia do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

E-mail: joanalorenzof@gmail.com

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Idalina Beirão, que me orientou com toda a disponibilidade desde o primeiro dia. Obrigada pelo entusiasmo e empenho contagiante, que me deram ainda mais gosto ao fazer este trabalho.

Às minhas colegas de curso, que se tornaram amigas ao fim destes 7 anos e que sempre me apoiaram.

Aos amigos do Colégio dos Órfãos do Porto e do Centro Juvenil Salesiano, pela amizade e apoio nos momentos bons e maus do meu caminho.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a ser melhor e a querer saber sempre mais. À minha avó, por me mostrar que serei sempre a sua menina. À restante família, pelo apoio demonstrado ao longo da vida.

Ao Sílvio, pelo amor e confiança nas minhas capacidades, não me deixando desistir nos momentos mais difíceis. Obrigada pela ajuda na formatação da tese.

Por último, agradeço a Deus, porque me tornou uma mulher melhor, que sai desta aventura com uma fé mais fortalecida.

*“Que os jovens não somente sejam amados,  
mas que eles próprios saibam que são amados.”*

*Dom Bosco, Carta de Roma, 1884*

## RESUMO

No primeiro ano de vida, foram identificadas várias mutações nos genes codificadores das proteínas da barreira de filtração glomerular associadas a Síndrome Nefrótico. O gene *NPHS1*, codificador da proteína nefrina, está mutado no Síndrome Nefrótico Congénito do tipo Finlandês, que se manifesta por edema, proteinúria maciça e hipoalbuminémia antes dos 3 meses de vida e resistência à terapia corticoesteróide e imunossupressora. De transmissão autossômica recessiva, evolui para insuficiência renal crónica terminal e o transplante renal apresenta-se como a melhor opção terapêutica nestas crianças.

A propósito do caso de um menino de 6 anos, transplantado renal por insuficiência renal crónica terminal secundária a Síndrome Nefrótico Congénito do tipo Finlandês, associado a uma nova mutação no gene *NPHS1*, apresenta-se uma revisão do Síndrome Nefrótico Congénito, história natural, opções de tratamento e prognóstico.

Palavras-chave: Síndrome Nefrótico; *NPHS1*; nefrina; Síndrome Nefrótico Congénito; transplante renal.

## ABSTRACT

There were identified several mutations in the genes that encode the proteins of the glomerular filtration barrier, associated with the Nephrotic Syndrome in the first year of life. The *NPHS1* gene, which encodes the nephrin protein, is mutated in Congenital Nephrotic Syndrome of the Finnish type. This disease usually presents with edema, massive proteinuria and hypoalbuminaemia during the first 3 months of life and is resistant to corticosteroids and immunosuppressive therapy. This syndrome is inherited in an autosomal recessive mode. The clinical course is a continuous worsening to end stage renal failure. Renal transplantation presents itself as the best therapeutic option for these children.

The case reported is about a 6 year old boy, submitted to renal transplant with a kidney of a cadaveric donor. He developed a Nephrotic Syndrome classified as

Congenital Nephrotic Syndrome of the Finnish type, associated with a new mutation in *NPHS1*, never described before. Based on this case, it is presented a review of the Congenital Nephrotic Syndrome, natural history, treatment options and prognosis.

Keywords: Nephrotic Syndrome; *NPHS1*; nephrin; Congenital Nephrotic Syndrome, renal transplant.

## DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Menino de 6 anos de idade, caucasiano, filho de pais consanguíneos, nascido de parto eutócico, às 38 semanas de gestação mal vigiada, sem intercorrências registadas, no Centro Hospitalar do Porto (CHP). Ao nascer, tinha Índice de Apgar de 8/10, 2250 g de peso (P10), 46 cm de altura (P10-25) e 33 cm de perímetro cefálico (P25-50). A mãe, com grupo sanguíneo ARh +, apresentava, no 1º trimestre de gravidez, imunidade à rubéola e à toxoplasmose; VDRL, atg HBs e HIV negativos; serologia para citomegalovírus (CMV): IgG positivo, mas IgM negativo; desconhecem-se as serologias do 3º trimestre. O período neonatal decorreu sem intercorrências. Alimentação exclusiva com leite materno nos primeiros dias e depois com leite adaptado. Iniciou vitamina D (Vigantol®, 1 g/dia) e complexo multivitamínico (Cebiolon®, 3+3 g/dia). Cumpru as indicações do Programa Nacional de Vacinação (PNV) e mostrou evolução ponderal e psico-motora normais.

Admitido no Serviço de Urgência (SU) do CHP às 5 semanas de vida, com diarreia aquosa, sem sangue ou muco, com 24 horas de evolução, e recusa alimentar; sem febre ou vômitos. Resolução clínica espontânea em 4 dias.

Readmitido duas semanas depois, com edemas pré-tibiais ligeiros bilaterais. A avaliação analítica do sangue mostrou anemia (Hb 7,5 g/dL), trombocitose (plaquetas 584.000/mm<sup>3</sup>), sem leucocitose ou neutrofilia; sódio 133 mmol/L, potássio 3,4 mmol/L; pH 7,38 e bicarbonato 19,8 mmol/L. O exame sumário de urina apresentou densidade de 1,034, glicosúria (500 mg/dL) e proteinúria (4g/dL). Uma semana depois, foi quantificada uma proteinúria de 263,2 mg/m<sup>2</sup>/dia. Desenvolveu uma infeção por CMV com IgM, antigenémia e PCR positivos, e IgM positivo para Parvovírus. Desconhece-se terapêutica dirigida. Iniciou tratamento para a anemia com agentes estimuladores de eritropoiese (AEEs) – darbepoetina alfa.

Aos 2 meses de vida (22/11/2007), foi submetido a biópsia renal que mostrou “dilatação tubular cística em algumas áreas do parênquima, material proteináceo eosinofílico e pequenos grânulos PAS positivos intraepiteliais em alguns túbulos. Glomérulos com aspeto morfológico heterogéneo, aumento da celularidade e aspetos de imaturidade; em alguns, observou-se dilatação marcada dos espaços de Bowman, esclerose e crescentes. Interstício com discreta fibrose, distribuída de modo homogéneo pelo córtex, e discreto infiltrado inflamatório misto de linfócitos B e T. Alguns dos glomérulos mostravam uma discreta esclerose mesangial evidenciada pela prata metanamina. A intensidade das lesões era mais marcada no córtex externo. O

estudo por imunofluorescência revelou positividade no lúmen tubular (++) para a albumina, mesangial (+) para C3 e mesangial (++) para IgM<sup>g</sup>. Estes aspetos morfológicos sugeriam Síndrome Nefrótico Congénito do tipo Finlandês (SNCF) ou esclerose mesangial. Fez tratamento com indometacina e captopril, sem resposta.

Aos 10 meses de vida, foi realizado estudo genético com pesquisa de mutações no gene *NPHS1*, sendo confirmada a variante IVS9+4(A>G) em homozigotia. Não foram detetadas mutações no gene *NPHS2*.

Este caso cursou com anemia, dislipidémia, hipotireoidismo, hipoalbuminémia e hipogamaglobulinémia. Teve várias intercorrências infecciosas (infecção por CMV, infeções respiratórias sem agente identificado e infeções urinárias). Apresentava eletrocardiograma e ecocardiograma normais para a idade. Foi medicado com Aspirina® (50 mg/dia), sinvastatina (10 mg/dia), bicarbonato de sódio (4 mL, 3x/dia), alfacalcidol (5 gotas/dia), darbepoetina alfa (20 µg, 1x/semana), ferro (25 gotas, 2x/dia), ácido fólico (5 mg, 1x/semana), carbonato de sevelamer (800 mg, 3x/dia), resina permutadora de iões (5 g, 4x/dia), levotiroxina sódica (3 x 0,025 mg/dia, até 02/2012), hormona de crescimento (0,6 mg/dia) e ciclos mensais de imunoglobulina (800 mg/Kg, toma única, até 01/2011).

Tratamento conservador até aos 4 anos de vida, com evolução para insuficiência renal crónica terminal (IRCT) e manutenção do Síndrome Nefrótico (SN) (creatinina 2,54 mg/dL, ureia 208 mg/dL, albumina sérica 1,91 g/dL, depuração por cistatina C 14 mL/min). Colocou cateter de Tenckoff a 22/12/2010, sem intercorrências, iniciando diálise peritoneal contínua ambulatória (DPCA) a 13/01/2011, com sistema Baxter, 3 trocas de 350 ml de volume e solução de diálise com glicose a 1,36%. Intercorrências do período dialítico: internamento a 27/08/2011 por hipertensão arterial associada a hipervolemia e reinternamento a 04/09/2011 por disfunção do cateter peritoneal, resolvida com administração de laxantes.

A 07/08/2012, foi submetido a transplante renal de dador cadáver, 10 anos, grupo A Rh+, compatibilidade HLA (1 em A, 1 em B); CMV D+/R+; Lymphocytotoxic *Panel Reactive Antibody test* (PRA) máximo e atual 0%. Função imediata do enxerto com normalização dos parâmetros de função renal. Medicado com darbepoetina alfa (50 µg, 1x/semana), valganciclovir (150 mg/dia), tacrolimus (3,5 + 3 mg/dia), micofenolato de mofetil (250 mg, 12/12h), enoxaparina sódica (10 mg/dia), amlodipina (2,5 mg/dia), cotrimoxazol (240 mg/dia), prednisolona (15 mg/dia) e esomeprazol (10 mg/dia). Alta a 22/08/2012, com creatinina sérica de 0,3 mg/dL e ecografia renal

normal. Readmitido a 27/08/2012 por disfunção do enxerto renal, com 2 dias de diarreia e anorexia. Sem febre, edemas ou dor no enxerto. Elevação da creatinina sérica para 0,7 mg/dL, ureia 91 mg/dL, leucocitúria e níveis elevados de tacrolimus. Normalização da função renal com fluidoterapia e ajuste de imunossupressores.

## INTRODUÇÃO

A barreira de filtração glomerular (BFG) é composta pelo endotélio fenestrado, membrana basal glomerular (MBG) e podócitos; estes últimos possuem processos distais unidos entre si pela fenda do diafragma (FD), permitindo a passagem de água e pequenos solutos plasmáticos e restringindo a passagem de albumina e proteínas plasmáticas com carga negativa, suficientemente pequenas para ultrapassarem a MBG (1).

A nefrina, identificada em 1998 (2), pertence à família das imunoglobulinas e co-localiza-se com a proteína podocina e o citoesqueleto de actina, contribuindo para a função e estabilidade da FD por uma estrutura *zipper-like* (3-5).

No primeiro ano de vida, as mutações nos genes que codificam a nefrina (*NPHS1*, cromossoma 19q13.1), a podocina (*NPHS2*), o fator de transcrição do tumor de Wilms 1 (*WT1*) e a laminina- $\beta$ 2 (*LAMB2*) são responsáveis por dois terços dos casos de SN (6). As mutações Fin-major e Fin-minor no gene *NPHS1* estão presentes em >90% dos doentes finlandeses com SNCF, com incidência desconhecida em outros grupos étnicos; a primeira (78%) corresponde a uma deleção (nt121delC>T) e a segunda é do tipo *nonsense* (R1109X) (7,8). Lenkkeri U. et. al (1999) identificaram 32 novas mutações em doentes não finlandeses, provavelmente mutações *de novo* (9); até 2010, foram descobertas 140 mutações em doentes não finlandeses (7). Koziell A. et al. (2002) concluíram que existe uma correlação genótipo/fenótipo em todas as mutações observadas no gene *NPHS1*, com SNC grave na maioria dos casos (7), semelhante ao resultante das mutações Fin-major e Fin-minor em doentes finlandeses (8,10).

## DISCUSSÃO

O presente caso clínico reporta a um menino caucasiano, de 6 anos de idade, filho de pais consanguíneos, com SNCF. Às 7 semanas de vida, apresentou edemas pré-tibiais ligeiros bilaterais e proteinúria. A histologia renal foi compatível com SNCF ou esclerose mesangial difusa, sendo comprovado o primeiro, com mutação IVS9+4(A>G) no gene *NPHS1*. Evoluiu para IRCT em quatro anos, realizou DP durante um ano e meio e foi submetido a transplante renal aos 6 anos, com função imediata do enxerto renal. Disfunção do enxerto renal ao vigésimo dia pós-transplante, associada a desidratação, rapidamente revertida.

A associação de edema e proteinúria às 7 semanas de vida, sugere um SN com início precoce (11). O edema, definido como aumento do volume intersticial, pode ser localizado ou generalizado; o primeiro afeta apenas uma região corporal e é, geralmente, de causa local, enquanto o segundo é bilateral e associa-se a uma causa sistêmica. Ambos podem dever-se a aumento da pressão capilar hidrostática, diminuição da pressão capilar oncótica e/ou aumento da permeabilidade capilar (12). A causa mais comum da diminuição da pressão capilar oncótica é a proteinúria, definida como excreção urinária de proteínas superior a 100mg/m<sup>2</sup>/dia, sendo maciça quando supera os 3g/1,73m<sup>2</sup>/dia (11). É frequentemente de origem glomerular, por lesão podocitária e/ou ruptura da MBG.

O SN apresenta-se como proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema e dislipidemia, complicando-se com hipovolémia, hipercoagulabilidade e infecções ameaçadoras à vida. Pode ser idiopático ou secundário a doenças bem definidas, inflamatórias ou não (11,13).

Na infância, o SN idiopático é a forma mais comum (> 90% entre 1 e 10 anos; >50% em maiores de 10 anos) e é, frequentemente, corticossensível. Associa-se a lesão podocitária, podendo apresentar alterações mínimas, glomeruloesclerose focal e segmentar ou proliferação mesangial difusa na microscopia ótica (14).

No primeiro ano de vida, o SN pode ser congênito (SNC) ou infantil (SNI), ambos de mau prognóstico e evolução para IRCT (11). As duas causas mais comuns de SNC sem alterações morfo-funcionais (tumor de Wilms, Síndrome Denys-Drash, Síndrome de Frasier ou Síndrome de Pierson) são o SNCF e a esclerose mesangial difusa (15).

O SNCF manifesta-se antes dos 3 meses de vida e caracteristicamente não responde a corticoesteróides ou imunossupressores, com evolução precoce para IRCT (3-8 anos de vida) e necessidade de terapêutica de substituição renal (16). Tem transmissão autossômica recessiva (17) e a variante encontrada no presente caso nunca foi descrita na literatura. Desenvolve-se por volta das 15-16 semanas de gestação, com proteinúria fetal, que aumenta a concentração de alfa-fetoproteína no líquido amniótico e no plasma materno, alterações inespecíficas e passíveis de originar falsos-positivos, mas que permitem o rastreio pré-natal em famílias de alto risco, recomendando-se a confirmação molecular de mutações (15,18-20). Associa-se a prematuridade, baixo peso ao nascer e a aumento do tamanho placentário (21). Cursa com SN ao nascer ou na primeira semana de vida, associado a hipogamaglobulinemia severa e elevada suscetibilidade a infecções bacterianas recorrentes, complicações tromboembólicas, hipotireoidismo, doença cardiovascular, distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido-base, alterações no desenvolvimento estato-ponderal e anemia (11,16).

A proteinúria, inicialmente seletiva, tende a tornar-se não seletiva com a progressão da doença (11). Testes em ratinhos *knockout* para a nefrina mostraram proteinúria maciça, superior à proteinúria insidiosa observada nos defeitos genéticos na MBG, suportando a importância da FD na permeabilidade e seletividade glomerulares e, conseqüentemente, o seu papel crucial na filtração glomerular (22,23). Compreende-se, assim, a relação entre a seletividade da proteinúria e a severidade e reversibilidade dos achados glomerulares. Uma proteinúria altamente seletiva raramente reflete danos importantes da MBG, enquanto uma proteinúria não seletiva está associada a danos estruturais e pior prognóstico (24).

## **Complicações associadas à doença**

### ***Hipoalbuminémia***

A albumina é um marcador do estado nutricional, verificando-se hipoalbuminémia na inflamação sistêmica e na sobrecarga de volume, sendo que, na ausência de inflamação, não é preditiva de mortalidade aumentada (25). No SN, o mecanismo da hipoalbuminémia não está esclarecido, mas deve-se maioritariamente a perda renal não compensada pelo aumento da síntese hepática (11).

### ***Dislipidemia***

Define-se como o conjunto de distúrbios do metabolismo das lipoproteínas, resultando em colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e triglicérides (TG) elevados e colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) reduzido (26). Associa-se à severidade da proteinúria e à redução da taxa de filtração glomerular (TFG), predispondo os doentes à doença cardiovascular (DCV), nomeadamente a doença coronária (27). O processo primário responsável pela hipercolesterolemia é controverso, envolvendo o aumento da síntese hepática de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (apoB) e colesterol, e a diminuição do catabolismo e da clearance dos lípidos (28-30). A diminuição da clearance da apolipoproteína E (apoE), resulta em aumento dos seus níveis plasmáticos e diminuição dos recetores das lipoproteínas (26,31-33). A hipertrigliceridemia parece dever-se a alterações no metabolismo e não ao aumento da síntese (29,34,35).

### ***Hipogamaglobulinemia e elevada suscetibilidade a infeções***

A doença renal e as enteropatas perdedoras de proteínas são as causas mais comuns de hipogamaglobulinemia que, com a perda de fatores do complemento, imunidade celular diminuída e terapêutica imunossupressora, contribuem para risco aumentado de infeções. A hipogamaglobulinemia é um fator major para infeções bacterianas recorrentes (peritonite, pneumonia, sépsis) por bactérias capsuladas, sendo as infeções mais comuns as respiratórias superiores e as urinárias. (36,37)

### ***Complicações tromboembólicas***

O SN associa-se a trombofilia e hipercoagulabilidade, com complicações tromboembólicas em 25% dos casos, por lesão da MBG, existindo perda das proteínas de baixo peso molecular reguladoras da hemostase e da trombose (38).

Além da perda urinária de proteínas anti-trombóticas, como a anti-trombina III (39), há aumento da síntese de fatores pró-coagulantes, como o fibrinogénio, em resposta à hipoalbuminemia, promovendo a agregação plaquetária e eritrocitária, a formação de fibrina e o aumento da viscosidade sanguínea (40).

### **Hipotiroidismo**

No SN, há perda de globulina de ligação à tiroxina, transtirretina, T4 e T3. Apesar destas alterações, os doentes são geralmente assintomáticos, verificando-se melhor preservação da função renal com terapêutica com hormona tiroideia (41). Alguns doentes, por reserva tiroideia limitada ou sob doses fixas de T4, podem tornar-se hipotiroideus por perda urinária maciça de T4 no SNC (42-45).

### **Doença cardiovascular**

As crianças com insuficiência renal crónica (IRC) são a população pediátrica com maior risco cardiovascular, com incidência de DCV aumentada com a progressão da doença (46). Tal como na dislipidémia, os fatores de risco tradicionais são os mesmos do adulto; também os fatores relacionados com a uremia (anemia, hipoalbuminémia, aumento da proteína C reativa) são uma causa major de morte cardíaca (47). Ocorre *remodeling* estrutural anormal do coração, com hipertrofia ventricular esquerda, fibrose e disfunção diastólica e sistólica (48-50). Os doentes sob diálise ou transplantados apresentam taxas de mortalidade duas a três vezes superiores às da população geral (47). O caso descrito, não apresentava evidência de DCV importante, que surge geralmente mais tardiamente no curso da doença.

### **Distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido-base**

A acidose metabólica é uma manifestação comum de IRC, por aumento da produção de ácidos não voláteis (a partir de TFG <40-50 mL/min), diminuição da sua excreção e perda de bicarbonato (51). Associa-se a catabolismo aumentado e diminuição da síntese proteica, com balanço total negativo e risco de desnutrição (52). Nas crianças, a correção da acidose metabólica é essencial, porque ocorre dissolução e reabsorção do osso, com influência negativa no crescimento, com diminuição da resposta do *insuline-like growth factor* (IGF) à hormona de crescimento recombinante humana (rhGH) (53,54).

Com o início da diálise, a acidose metabólica diminui, pela adição de bases no dialisado (55). Após o transplante renal, a acidose metabólica pode ser ligeira (56), associando-se a acidose tubular renal, hipercaliémia e hipercalcémia (57).

Na IRC, o risco de calcificação extra-esquelética e de fraturas está aumentado, sendo essencial manter um turnover ósseo normal (58). As crianças com IRC estadio 5 e 5D têm os mecanismos reguladores do equilíbrio do cálcio gravemente alterados, sendo incapazes de ajustar a absorção de cálcio, pela deficiência de dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D) (59).

### ***Alterações no desenvolvimento estato-ponderal***

O déficit de crescimento é das manifestações mais visíveis e onerosas, sobretudo no primeiro ano de vida, sendo as alterações no eixo hormona de crescimento (HC)/IGF o principal fator responsável. Em condições normais, a HC, libertada pela hipófise, liga-se a recetores específicos hepáticos, com consequente produção de IGF-1; na IRC, apesar da libertação pulsátil aumentada, a retroalimentação negativa sobre o recetor hepático resulta na diminuição da síntese de IGF-1 (6).

Exige-se monitorização mais frequente do estado nutricional e dos parâmetros de crescimento de todas as crianças (Recomendação A) (59).

### ***Anemia***

A anemia define-se como concentração de hemoglobina (Hb) <11,0 g/dL (0,5-5 anos) e <11,5 g/dL (6-12 anos) (60). É uma complicação frequente nas crianças com IRC por diminuição da produção renal de eritropoietina (6) e associa-se a diminuição da oxigenação dos tecidos, aumento do débito cardíaco, hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, resposta imunológica inadequada, com diminuição da capacidade cognitiva e da qualidade de vida. O déficit de ferro é a causa mais comum de agravamento da anemia; outras causas incluem o déficit de folatos ou vitamina B12, o hipotireoidismo e as hemoglobinopatias (61).

Com o agravamento da IRC, há redução da concentração de Hb, justificando uma maior frequência de monitorização em estadios de IRC mais avançados (a prática clínica aconselha monitorização mensal), para determinar a necessidade de administração de AEEs, ferro ou transfusão sanguínea (60).

## Tratamento

### *Diuréticos*

A retenção renal de sódio e água é dos principais mecanismos envolvidos na formação de edema, por isso a restrição salina da dieta é essencial para a redução de acumulação de fluido adicional (14). Os diuréticos devem ser usados no edema grave, na ausência de depleção de volume intravascular significativa; a reversão do edema deve ser lenta, evitando hemoconcentração e hipovolêmia, que aumentam o risco de lesão renal aguda e complicações tromboembólicas num doente suscetível (11,14).

### *Anti-hipertensores e anti-proteinúricos*

A tensão arterial deve estar no percentil inferior a 90 ou inferior a 120/80 mmHg. Os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) apresentam eficácia anti-hipertensora e reno-proteção, com preservação da função renal. A Amlodipina, bloqueador da entrada de cálcio prescrito neste caso, não tem efeitos metabólicos indesejáveis, especialmente no perfil lipídico (62) e alguns estudos mostram um efeito vasodilatador predominante sobre as arteríolas eferentes, associado a redução da pressão hidrostática nos capilares glomerulares, mimetizando o efeito dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (63).

Os IECAs têm indicação na redução da proteinúria, mesmo em doentes normotensos. O efeito anti-proteinúrico é máximo em 28 dias e pode acontecer na ausência do efeito anti-hipertensor. O efeito anti-proteinúrico pode ser potenciado com uma dieta hipossalina e hipoproteica e uso de diuréticos (60). Os doentes com SN associado a mutações *NPHS1* e *NPHS2* graves não respondem a esta terapêutica (64).

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e os inibidores da sintetase das prostaglandinas parecem ter efeito anti-proteinúrico, independentemente da redução da TFG. Apesar do sucesso descrito com a utilização de captopril e indometacina em duas crianças com SNC, em 1994, o seu uso tornou-se impopular pelos efeitos secundários gastrointestinais e pelo declínio da função renal (63).

Quanto às necessidades proteicas, a KDOQI recomenda uma ingestão proteica de 100% da dose diária recomendada (DDR) para o peso corporal ideal, com desconto para as perdas de proteínas e aminoácidos na diálise. O uso de suplementos proteicos deve ser considerado em crianças incapazes de atingir as necessidades proteicas apenas com a dieta (IRC 2-5 e 5D) (58).

### **Albumina**

A albumina para administração terapêutica encontra-se disponível nas concentrações de 20% e 5%; a primeira é uma solução hiperoncótica (promove entrada de água no espaço intravascular) e a segunda deve ser usada com cuidado em doentes com retenção de sódio. No SN seletivo resistente aos diuréticos e com albumina <2,5 g/dL, recomenda-se a administração de albumina 0,5-1,0 g/kg durante 30-60 minutos (Recomendação C) (65), apesar do seu efeito transitório (66).

### **Antidislipídemicos**

As estatinas (inibidores da enzima HMG-CoA redutase) são os fármacos mais eficazes na redução do CT, LDL-C, apoB, colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-C) e TG, e aumento do HDL-C (67). São geralmente bem toleradas, podendo associar-se a elevação das transaminases séricas e miopatia, particularmente importante num doente suscetível.

Em 1999, o *Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group* demonstrou eficácia e segurança no tratamento com sinvastatina no SN com hipercolesterolemia. Desde então, a sinvastatina tem sido usada em crianças com SN em doses de 10-20 mg/dia, como no presente caso (68).

### **Imunoglobulinas**

No SNC, associado a hipogamaglobulinemia, recomenda-se a utilização de imunoglobulinas por via subcutânea (65), sendo *lifesaving* nos doentes com défices de anticorpos. A administração mensal, por via endovenosa, para manter o nível de IgG

superior a 600 mg/dL, diminui substancialmente a incidência de infecções graves (26,69). A ocorrência de reações adversas às imunoglobulinas é inferior a 5%, devendo ter-se em atenção as complicações tromboembólicas (acidente vascular cerebral ou embolia pulmonar) e a lesão renal aguda (65).

A antibioterapia profilática não está recomendada no tratamento das infecções (27), ao contrário da vacinação anti-pneumocócica, pelo risco de complicações graves e morte por infeção pneumocócica (70).

### ***Anticoagulantes e Antiagregantes plaquetários***

Na prevenção de eventos tromboembólicos, recomenda-se mobilização, evicção da hemoconcentração e tratamento precoce da sépsis e da depleção de volume em todos os doentes com antecedentes de tromboembolismo (27).

A anticoagulação profilática parece uma opção apelativa; contudo, existem poucos estudos sobre os riscos e benefícios, pelo que não é recomendada neste contexto. A anticoagulação como tratamento e prevenção secundária é recomendada, com início imediato de heparina ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) até um mês do diagnóstico do evento trombótico, seguida de varfarina, com índice internacional normalizado (INR) alvo de 2-3. As HBPMs, como a enoxaparina, têm maior tempo de semivida e melhor biodisponibilidade do que a heparina, podendo ser usadas uma a duas vezes por dia (71), sendo necessário ajuste de dose na doença renal avançada (72).

Não existem ensaios clínicos que demonstrem eficácia da Aspirina® em baixa dose ou do dipiridamol na prevenção de eventos trombóticos em crianças com SN (71).

### ***Correção da acidose metabólica e dos distúrbios hidro-eletrolíticos***

Recomenda-se a suplementação oral com 0,5 a 1,0 mEq/kg/dia de bicarbonato de sódio, para corrigir os níveis de bicarbonato sérico para 23-29 mEq/L (Recomendação B) (60), o que parece atrasar a progressão da IRC (73-76). Na maioria dos doentes sob DPCA, a acidose metabólica pode ser corrigida aumentando

a concentração de bicarbonato no dialisado (25 mEq/L de bicarbonato/15 mEq/L de dialisado) (77).

A ingestão de cálcio adequada é essencial para o desenvolvimento esquelético, sobretudo no pico de massa óssea pubertária (78). Nos estádios 2-5 e 5D da IRC, a KDOQI recomenda que a ingestão de cálcio oral e/ou parentérico e fixadores de fósforo entre 100 e 200% da DDR de cálcio para a idade (Recomendação C) (59). O aumento da retenção de fósforo exige a utilização de fixadores de fósforo oral como o carbonato de cálcio e o acetato de cálcio, primeira opção em crianças com baixa ingestão de cálcio pela dieta (79).

### ***Suplementação hormonal e vitamínica***

A hormona tiroideia é essencial no crescimento, metabolismo, sistemas cardiovascular e nervoso central, e esqueleto (35,80). No hipotireoidismo precoce, nomeadamente neonatal, o tratamento deve ser rigoroso para garantir um desenvolvimento normal das crianças. A levotiroxina sódica é o fármaco de escolha no tratamento de manutenção, pela rápida absorção e tempo de semivida de 6/7 dias, permitindo uma atividade persistente semanas após a suspensão (62). Nas crianças, a dose diária é de 5 µg/kg, com máximo de 100 µg/dia.

A rhHC deve ser administrada em crianças com IRC estádios 2-5 e 5D, com baixa estatura (altura para a idade < P3, OMS) e potencial para crescimento linear, se existe falha de crescimento para além de três meses de tratamento dos défices nutricionais e das alterações metabólicas (Recomendação B). A eficácia e a segurança da rhHC foram demonstradas (81,82), com benefício máximo no primeiro ano de tratamento, sobretudo se administrada em fase pré-dialítica e pré-pubertária, podendo resultar em *catch-up* do crescimento (6,83). Independentemente da idade, altura alvo e TFG, a resposta a longo prazo é determinada pela resposta no primeiro ano de tratamento. A dose varia entre 0,025 a 0,050 mg/Kg/dia ou 0,5 a 1 UI/Kg/semana em 6 a 7 tomas semanais, via subcutânea em diferentes locais (62). Na diálise, a resposta à rhHC diminui, independentemente da modalidade usada (83), reforçando a necessidade do início precoce da terapêutica, embora não exista uma

idade definida (84). Apesar da perda de rhHC no líquido dialítico, a perda peritoneal de HC em crianças sob DP não explica a variabilidade de resposta ao tratamento (85). Após o transplante renal, a administração de rhHC resulta em *catch-up* do crescimento (86).

Recomenda-se a ingestão de, pelo menos, 100% da DDR de vitaminas B1, B2, B3, B5, B6, B8, B12, C, A, E e K, ácido fólico, cobre e zinco nos estádios 2-5 e 5D, se a ingestão é insuficiente ou se há evidência clínica de déficit (Recomendação B). No estádio 5D, o suplemento deve ser de vitamina hidrossolúvel (Recomendação C) (59).

### ***Eritropoetina e ferro***

A introdução dos AEEs, há trinta anos, proporcionou melhoria na qualidade de vida e redução das transfusões sanguíneas (87). As epoetinas alfa e beta são altamente eficazes, mas de curta duração de ação, pelo que foram desenvolvidos AEEs com duração de ação superior – darbepoetina alfa e ativador contínuo do recetor da eritropoetina (epoetina beta - metoxipolietilenoglicol).

A darbepoetina alfa, prescrita no caso descrito, é eficaz e pode administrar-se mensalmente (61,87). A dose inicial é de 0,45 g/kg/semana, recomendando-se posteriormente 2/3 a 6 mg/kg/dia, 2 horas antes ou 1 hora após as refeições ou administração de fixadores de fósforo para maximizar a absorção gastrointestinal (11). Deve-se ter em conta a concentração de Hb, o peso e a situação clínica do doente (Recomendação 1D), com Hb alvo de 11,0-12,0 g/dL (Recomendação 2D). Deve associar-se ferro oral ou endovenoso para manter a saturação de transferrina >20% e a ferritina sérica >100 ng/mL (Recomendação 1D). A monitorização deve ser, pelo menos, trimestral (Recomendação não graduada) (59).

### ***Imunossupressores***

Os agentes alquilantes (ciclofosfamida) não são recomendados nas crianças com SN corticorresistente, pois os danos potenciais (infecções graves, aumento do

risco de neoplasias malignas tardias, redução da fertilidade, cistite hemorrágica e alopecia) excedem largamente os benefícios (88).

Os inibidores da calcineurina (IC; ciclosporina e tacrolimus) são recomendados como terapêutica inicial (Recomendação 1B) por, pelo menos, seis meses, sendo interrompido se não houver remissão parcial ou completa da proteinúria (Recomendação 2C) (89). A sua utilização mais prolongada pode associar-se a nefrotoxicidade (90).

O micofenolato de mofetil (MM) e/ou corticoesteróides em alta-dose (Recomendação 2D) são terapêuticas alternativas; o MM tem mostrado resultados inconsistentes de eficácia, assim como o rituximab, anticorpo monoclonal anti-CD20. Embora alguns estudos mostrem benefício na associação de rituximab com glucocorticóides e/ou IC, o rituximab pode ter efeitos adversos graves, como febre, hipotensão, infecções e leucoencefalopatia multifocal progressiva. São necessários mais estudos de eficácia, segurança e de relação custo/benefício antes de se recomendar a utilização desta terapêutica, sobretudo em crianças (91-94). O levamisole, estimulador imunológico, tem efeito benéfico transitório, apenas no SN sensível à corticoterapia, com recidiva três meses após cessação do tratamento (95).

## **Diálise**

No caso descrito, o doente realizou DPCA, com sistema Baxter, 3 trocas de 350 mL de volume e solução de diálise com glicose a 1,36%.

A diálise permite a remoção de toxinas hidrossolúveis e manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico e ácido-base. A DP baseia-se na infusão de líquido na cavidade peritoneal e na utilização da membrana peritoneal como sistema de membranas biológicas semipermeáveis para as trocas (96). A maioria dos doentes necessita de um sistema contínuo para atingir excreções de solutos semanais adequadas, com soluções não prejudiciais. As soluções com glicose são uma importante fonte de calorias nos doentes mal nutridos, mas associam-se a lesão peritoneal, efeitos no perfil lipídico e crescimento, e problemas de ultrafiltração. A solução de icodextrina, de elevado peso molecular, apresenta vantagens metabólicas, com prevenção da obesidade, eficácia em diabéticos, redução da hiperinsulinemia em

não diabéticos e melhoria da sensibilidade à insulina. Apesar destas vantagens, pode associar-se a alergias e peritonite estéril (97,98).

A utilização preferencial da DP nas crianças deve-se à superioridade no *outcome*, boa relação custo/benefício e maior satisfação dos doentes (97). A KDIGO recomenda início da DP com TFG  $\leq 8$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, tendo em conta a escolha pessoal e familiar, peso do doente, co-morbilidades médicas e apoio familiar (99). A eficácia dialítica da DP é muito variável e existe probabilidade de falência técnica com necessidade de mudança para hemodiálise. A ausência de uma cavidade peritoneal funcionante ou de condições habitacionais propícias são contra-indicações para o uso desta técnica (97).

## **Nefrectomia**

A nefrectomia uni ou bilateral pode estar indicada no SN muito grave e não controlável antes do transplante renal (64).

## **Transplante renal**

O transplante renal é o melhor método de substituição renal, em termos funcionais e de qualidade de vida (100). Segundo o despacho número 10507/2000 (2ª série 119), publicado em Diário da República, de 23/5/2000, a transplantação renal é considerada o método eletivo no tratamento da IRC. O despacho 6537/2007 refere que a seleção do par dador-recetor deve-se ser feita a nível nacional para as crianças e são aceitáveis no mínimo 2 compatibilidades HLA. As crianças entram logo na seleção para transplante renal com prioridade de escolha (101).

Este doente foi transplantado com rim de cadáver após um ano e meio de diálise, com função imediata do enxerto e normalização da ureia e creatinina séricas.

A causa mais comum de disfunção do enxerto renal é a rejeição crónica, seguida da rejeição aguda e da trombose vascular; esta última, é uma complicação quase exclusiva da transplantação pediátrica, com tendência a ultrapassar a rejeição aguda. A maioria das crianças é medicada com imunossupressão tripla (tacrolimus, MM e corticoesteróides) (100), equacionando-se a administração de darbepoetina alfa para

proteção dos podócitos da apoptose, de alterações do citoesqueleto e para prevenção da expressão da nefrina (102).

A infecção por CMV é uma causa significativa de morbimortalidade no pós-transplante, com risco aumentado de doença clinicamente significativa com o uso de imunossupressores. A KDIGO recomenda quimioprofilaxia aos recetores com ganciclovir oral ou valganciclovir durante pelo menos três meses pós-transplante (Recomendação 1B) e durante seis meses após tratamento com imunoglobulina antitimócito (Recomendação 1C). Na doença por CMV, as crianças devem ser tratadas com ganciclovir endovenoso (Recomendação 1D), com monitorização do enxerto renal (100).

### ***Prognóstico do transplante renal no SNCF***

A recorrência do SN surge em cerca de 25% dos casos de SNCF pós-transplante renal (103), pela exposição *de novo* à nefrina do rim transplantado e produção de anticorpos anti-nefrina, que se depositam e lesionam a FD (104,105).

Os IC, ciclofosfamida e corticoesteróides, com ou sem plasmaferese são frequentemente ineficazes, com perda de enxerto em 12-16% dos casos. Chaudhuri A. et al. (2012) registaram o primeiro caso de uma criança com 4 anos de vida com SNCF, com recorrência do SN pós-transplante renal que remitiu com rituximab, com redução do nível de anticorpos anti-nefrina, mantendo remissão após cinco anos (103).

### ***Sobrevida renal e dos doentes com SNCF***

Apesar do risco de recidiva, o prognóstico dos doentes com SNCF é bom após o transplante renal. Qvist E. et al. (1999) registaram uma sobrevida do doente e do enxerto renal aos sete anos de 100% e 96%, e de 94% e 79%, respetivamente, se dador vivo ou dador cadáver (105).

## **Perspetivas futuras**

A identificação genética de novas mutações alerta para a importância destes testes no diagnóstico do SNCF, permitindo clarificar as correlações genótipo/fenótipo e identificar fatores preditores de evolução (64).

Em 2000, foram identificadas a estrutura primária da nefrina e a estrutura do gene envolvido em modelos animais, pensando-se que permitirá novos estudos acerca da nefrina e do seu envolvimento na filtração glomerular em sistemas experimentais, incluindo modelos de proteinúria em animais (106).

## CONCLUSÃO

As crianças com IRC têm características únicas relativamente à dos adultos, no que respeita ao crescimento, ao desenvolvimento e às complicações que daquela advêm (61). No primeiro ano de vida, as alterações glomerulares que condicionam SN são de elevada importância, particularmente aquelas associadas a mutações nos genes codificadores de proteínas da BFG.

O SNCF, descrito inicialmente em famílias finlandesas, é encontrado em outras áreas do mundo. O seu diagnóstico definitivo depende do estudo genético, com pesquisa de mutações no gene *NPHS1*, codificador da nefrina. Manifesta-se precocemente na gestação, permitindo o rastreio pré-natal em famílias de alto risco. Apresenta-se como SN antes dos 3 meses de vida e associa-se a eventos infecciosos e tromboembólicos, alterações hematológicas, do metabolismo, crescimento e desenvolvimento. É resistente à terapêutica corticoesteróide e imunossupressora, evoluindo para IRCT com necessidade de terapêutica de substituição renal.

O caso descrito evoluiu para IRCT em quatro anos, com necessidade de diálise e transplante renal. A identificação de uma nova mutação no gene *NPHS1* reflete a grande variabilidade de mutações associadas ao SNCF.

Após quinze anos da descoberta da nefrina, o seu papel na filtração glomerular e na estabilidade dos podócitos está inequivocamente estabelecido. Contudo, é ainda necessária informação sobre a sequência de eventos que controla a transcrição da nefrina, a sua expressão nos podócitos saudáveis e alteração nos danificados (107).

## BIBLIOGRAFIA

1. Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008;88:451–487
2. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575–582
3. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kestilä M, Jalanko H, et al. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7962–7967
4. Mundel P, Shankland ST. Podocyte Biology and Response to Injury. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:3005-3015
5. Saleem MA, Ni L, Witherden I, Tryggvason K, Ruotsalainen V, Mundel P et al. Co-Localization of Nephrin, Podocin, and the Actin Cytoskeleton – Evidence for a Role in Podocyte Foot Process Formation. *Am J Pathol* 2002;161:1459-1466
6. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic Syndrome in the First Year of Life: Two Thirds of Cases Are Caused by Mutations in 4 Genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119; 907
7. Koziell A, Grech V, Hussaln S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, et al. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Human Molecular Genetics* 2002;11(4):379-388
8. Patrakka J, Kestilä M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney International* 2000;58:972-980
9. Lenkkeri U, Männikko M, McCready P, Lamerdin J, Gribouval O, Niaudet P, et al. Structure of the Gene for Congenital Nephrotic Syndrome of the Finnish Type (NPHS1) and Characterization of Mutations. *Am J Hum Genet* 1999;64: 51-61
10. Liu L, Done S, Khoshnoodi J, Bertollero A, Wartiovaara J, Bergerren P, et al. Defective nephrin trafficking caused by missense mutations in the NPHS1 gene: Insight into the mechanisms of congenital Nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet* 2001;10:2637-2644
11. Orth SR, Ritz E. The Nephrotic Syndrome: Review Article. *N Engl J Med* 1998; 338:17;1202-1211
12. Edema. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J (editors). *Harrison's Principles of internal Medicine*. 8th ed. 2012.p.609-616

13. Gbadegesin R, Smoyer WE. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. 2008;12:205-218
14. Davin JC, Rutjes NW. *Nephrotic Syndrome in Children: From Bench to Treatment*. *International Journal of Nephrology* 2011
15. Niaudet P. Congenital and infantile nephrotic syndrome. *Current Paediatrics* 2006;16:264-268
16. Araújo AR, Faria MS, Mota C, Costa T, Branco A, Castillo M, et al. Síndrome Nefrótico Congénito do tipo Finlandês (NPHS1). *Rev Port Nefrol Hipert* 2004;18(3):179-186
17. Bennett RL, Motulsky AG, Bittles A, Hudgins L, Uhrich S, Lochner DD, et al. Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring: Recommendations of the Nationale Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2006;11:97-119
18. Patrakka J, Martin P, Salonen R, Kestila M, Ruotsalainen V, Mannikko M, et al. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet* 2002;359:1575-1577
19. Schultheiss M, Ruf RG, Mucha BE, Wiggins R, Fuchshuber A, Lichtenberger A, et al. No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1340-1348
20. Männikkö M, Kestilä M, Lenkkeri U, Alakurtti H, Holmberg C, Leisti J, et al. Improved prenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome of the Finnish type based on DNA analysis. *Kidney Int*. 1997;51(3):868
21. Barayan SS, Al-Akash SI, Malekzadeh M, Marik JL, Cohen AH, Ettenger RB, et al. Immediate post-transplant nephrosis in a patient with congenital Nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:547-564
22. Hamano Y, Grunkemeyer JA, Zeisberg M, Cosgrove D, Morello R, Lee B, et al. Determinants of vascular permeability in the kidney glomerulus. *J Biol Chem* 2002;277:31154-31162
23. Miner JH. Focusing on the Glomerular Slit Diaphragm – Podocin Enters the Picture. *Am J Pathol* 2002;160(1):3-5
24. Tryggvason K. Unraveling Unraveling the Mechanisms of Glomerular Ultrafiltration: Nephrin, a Key Component of the Slit Diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2440-2445

25. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469- 476
26. de Ferranti SD, Newburger JW. Definition and screening for dyslipidemia in children. Uptodate 2012. Disponível em URL: <http://www.uptodate.com/contents/definition-and-screening-for-dyslipidemia-in-children>
27. Chan CM. Hyperlipidaemia in Chronic Kidney Disease. *Ann Acad Med Singapore* 2005;35:31-5
28. Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T, Marniemi J, Jula A, Loo BM, et al. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1012
29. Nicklas TA, von Duvillard SP, Berenson GS. Tracking of Serum Lipids and Lipoproteins from Childhood to Dyslipidemia in Adults: The Bogalusa Heart Study *Int J Sports Med* 2002;23(S1):39-43
30. Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hansen C, DiPaola LM. Serum testosterone associates with lower high-density lipoprotein cholesterol in black and white males, 10 to 15 years of age, through lowered apolipoprotein AI and AII concentrations. *Metabolism* 2002;51:432
31. Wang L, Shearer GC, Budamagunta MS, Voss JC, Molfino A, Kaysen GA. Proteinuria decreases tissue lipoprotein receptor levels resulting in altered lipoprotein structure and increasing lipid levels. *Kidney Int* 2012;82:990-999
32. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1998-2004
33. US Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2007;120:e215
34. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation* 2006;114:1056
35. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101:141

36. Rose ME, Lang DM. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006;73:2
37. Niaudet P, Section Editor Mattoo TK. Symptomatic management of nephrotic syndrome in children. Uptodate 2013. Disponível em URL: <http://www.uptodate.com/contents/symptomatic-management-of-nephrotic-syndrome-in-children>
38. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:513-20
39. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications of nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118:397-407
40. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of Hemostasis Associated with Chronic Kidney Disease. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:34-40
41. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, Oh HJ, Kim HR, Han JH. Preservation of Renal Function by Thyroid Hormone Replacement Therapy in Chronic Kidney Disease Patients with Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(8):2732-2740
42. Gilles R, den Heijer M, Ross AH, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Wetzels JFM. Thyroid function in patients with proteinuria. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008;66:11
43. Afroz S, Khan AH, Roy DK. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Mymensingh Med J.* 2011;20(3):407-11
44. Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:209
45. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:1047
46. Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *J AM Soc Nephrol* 2012;23:578-585
47. Nayir A, Bilge I, Kiliçaslan I, Ander H, Emre S, Sirin A. Arterial changes in paediatric haemodialysis patients undergoing renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 2041-2047
48. Muscheites J, Meyer AA, Drueckler E, Wigger M, Fischer DC, Kundt G, et al. Assessment of the cardiovascular system in pediatric chronic kidney disease: A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2233-2239

49. Ziolkowska H, Brzewski M, Roszkowska-Blaim M. Determinants of the intima-media thickness in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:805-811
50. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation* 2004;110:97-101
51. Bailey JL. Metabolic acidosis: an unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;Suppl 96:S15-S23
52. Mehrotra R, Kopple JD, Wolfson M. Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: Clinical considerations. *Kidney Int* 2003;Suppl 88:S13-S25
53. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67 Suppl 95:S21-S27
54. Morris Jr RC, Sebastian A. Alkali Therapy In Renal Tubular Acidosis: Who Needs It? *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2186-2188
55. Uribarri J, Levin NW, Delmez J, et al. Association of acidosis and nutritional parameters in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:493
56. Ambühl PM. Posttransplant metabolic acidosis: a neglected factor in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:379
57. Schwarz C, Benesch T, Kodras K, et al. Complete renal tubular acidosis late after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2615
58. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76:Suppl 113
59. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(3), Suppl 2
60. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2(4)
61. Warady BA, Chadha V. The Pediatric Patient with Chronic Kidney Disease. In: Himmelfarb J, Sayegh MH, editors. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. 3rd ed. 2010.p.231-251
62. Governo de Portugal. Infarmed. *Prontuário Terapêutico*. 2011

63. Morrone LF, Ramunni A, Fassianos E, Saracino A, Coratelli P, Passavanti G. Nitrendipine and amlodipine mimic the acute effects of enalapril on renal haemodynamics and reduce glomerular hyperfiltration in patients with chronic kidney disease. *Journal of Human Hypertension* 2003;17:487-493
64. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2121-2128
65. Centro Hospitalar do Porto. Transfundir Melhor, Transfundir com Segurança. In: Conferência de Consenso – Uso de Sangue e Derivados. 2011
66. Bircan Z, Kervancioğlu M, Katar S, Vitrinel A. Does albumin and furosemide therapy affect plasma volume in nephrotic children? *Pediatr Nephrol* 2001;16(6):497-9
67. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DL. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids: longitudinal studies in a biracial cohort. *J Pediatr* 2003;142:637
68. Johnson D. The CARI Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment. *Prevention of Progression of Kidney Disease* 2006
69. Gelfand EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases – Review Article. *N Engl J Med* 2012;367:2015-25
70. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1
71. Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of Thromboembolic Events in Patients with Nephrotic Syndrome. *The Annals of Pharmacotherapy* 2013;47
72. Girisch M, Rauch R, Ries M, Klinge J. Lack of efficacy of low molecular weight heparin in a boy with congenital nephrotic syndrome 2002;7(6):303–304
73. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075
74. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010;78:303
75. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010;77:617

76. Rustom R, Grime JS, Costigan M, Maltby P, Hughes A, Taylor W. Oral sodium bicarbonate reduces proximal renal tubular peptide catabolism, ammoniogenesis, and tubular damage in renal patients. *Ren Fail* 1998;20:371
77. Carrasco AM, Rubio MA, Sanchez TJA, Fernandez FG, Gonzalez MR, del Peso GG. Acidosis correction with a new 25 mmol/l bicarbonate/15 mmol/l lactate peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2001; 21(6):546-53
78. Baker SS, Cochran WJ, Flores CA, Georgieff MK, Jacobson MS, Jaksic T, et al: American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 1999;104:1152-1157
79. Wallot M, Bonzel KE, Winter A, Georger B, Lettgen B, Bald M: Calcium acetate versus calcium carbonate as oral phosphate binder in pediatric and adolescent hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 1996;10:625-630
80. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1190
81. Mahan JD, Warady BA: Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: A consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006;21:917-930
82. Nutri Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC, Cowell C, Knight JF: Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst* 2006
83. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D: Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1359-1365
84. Santos F, Moreno ML, Neto A, et al. Improvement in growth after 1 year of growth hormone therapy in well-nourished infants with growth retardation secondary to chronic renal failure: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1190
85. Haffner D, Hofstetter C, Mehls O, Schaefer F. Peritoneal loss of growth hormone in children on automated peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International* 1999;19: 343-349
86. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, Kohaut E: Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: A randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int* 2002;62:688-696
87. Drüeke TB. Anemia Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease [editorial]. *N Engl J Med* 2013;368:387-389

88. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:271–282
89. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. Em publicação 2012
90. Gbadegesin R, Smoyer WE. Nephrotic Syndrome. In: Geary DF, Scafer F (editors). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. 2008.p.205-218
91. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:481
92. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:2751
93. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2207
94. Pradhan M, Furth S. Rituximab in steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a (false) glimmer of hope? *J Am Soc Nephrol* 2012;23:975
95. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008
96. Heimbürger O. Peritoneal Physiology. In: Himmelfarb J, Sayegh MH, editors. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. 3rd ed. 2010.p.387-404
97. Blake PG, SuriIn RS. Peritoneal Dialysis Prescription and Adequacy. In: Himmelfarb J, Sayegh MH, editors. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. 3rd ed. 2010.p.432-445
98. Davies SJ. Peritoneal Dialysis Solutions. In: Himmelfarb J, Sayegh MH, editors. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. 3rd ed. 2010.p.417-431
99. Schmitt CP, Bakkaloglu SA, Klaus G, Schröder C, Fischbach M. Solutions for peritoneal dialysis in children: recommendations by the European Pediatric Dialysis Working Group. *Pediatr Nephrol*. Em publicação 2011
100. KDIGO Clinical Practice for the Care of Kidney Transplan Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9:Suppl 3:S5
101. Ministério da Saúde. Despacho n.º 10507/2000 (2.ª série). Diário da República 119 Série II. Disponível em URL:

<http://www.portaldodialise.com/home/transplantacao-e-dadiva-de-sangue>

102. Lane JC, Kastel FJ. Pediatric Nephrotic Syndrome: From the Simple to the Complex. *Seminars of Nephrology* 2009;29:389-398

103. Chaudhuri A, Kambham N, Sutherland S, Grimm P, Alexander S, Concepcion W, et. al. Rituximab treatment for recurrence of Nephrotic syndrome in a pediatric patient after renal transplantation for congenital Nephrotic syndrome of Finnish type. *Pediatric Transplantation* 2012;16(5):183-187

104. Wang SX, Ahola H, Palmen T, Solin ML, Luimula P, Holthöfer H. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in CNF is due to autoantibodies to nephrin. *Exp Nephrol.* 2001;9(5):327-31

105. Qvist E, Laine J, Rönholm K, Jalanko H, Leijala M, Holmberg C. Graft function 5-7 years after renal transplantation in early childhood. *Transplantation* 1999;67(7):1043-1049

106. Putaala H, Sainio K, Sariola H, Tryggvason K. Primary Structure of Mouse and Rat Nephrin cDNA and Structure and Expression of the Mouse Gene. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:991-1001

107. Li M, Armelloni S, Edefonti A, Messa P, Rastaldi MP. Fifteen years of research on nephrin: what we still need to know. *Nephrol Dial Transplant* 2012;1-4