

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E GENÉTICAS DAS TUBULOPATIAS HEREDITÁRIAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE DO BRASIL: ESTUDO RETROSPECTIVO

CLINICAL, LABORATORY, AND GENETIC CHARACTERISTICS OF HEREDITARY TUBULOPATHIES IN A REFERENCE SERVICE IN NORTHEAST BRAZIL: A RETROSPECTIVE STUDY

Título abreviado (Português): Tubulopatias hereditárias em serviço de referência no Nordeste

Short title (English): Hereditary tubulopathies in a reference service in Northeast

Júlia Maria López Guerra^{1*}

<https://orcid.org/0009-0004-6819-7935>

Ana Paula Nascimento²

<https://orcid.org/0000-0001-5449-1990>

Emília Maria Dantas Soeiro³

<https://orcid.org/0000-0002-0491-6783>

Débora Wanderley Albanez Falcão¹

<https://orcid.org/0009-0001-8045-3565>

Elen de Oliveira Santos¹

<https://orcid.org/0009-0005-3895-3434>

Keisy Leal Campelo¹

<https://orcid.org/0009-0007-8311-3674>

Arícia Pessoa Dantas²

<https://orcid.org/0009-0007-7307-3672>

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Recife, Pernambuco, Brasil.

² Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Recife, Pernambuco, Brasil.

³ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife, Pernambuco, Brasil.

*Autor de correspondência / Corresponding author: E-mail: mirolipeju@gmail.com / Avenida Mascarenhas de Moraes, 4861, Imbiribeira, Recife, Pernambuco, Brasil.

RESUMO

Introdução: As tubulopatias hereditárias são doenças raras caracterizadas pelo desequilíbrio hidroeletrolítico em diferentes segmentos do néfron. Apresentam manifestações clínicas inespecíficas, tornando o diagnóstico precoce e a testagem genética fundamentais para condutas assertivas. **Objetivos:** Avaliar o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e genético de crianças com tubulopatias hereditárias. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com 26 crianças acompanhadas na Unidade Renal Pediátrica do IMIP. Os dados de prontuários foram analisados descritivamente após aprovação pelo Comitê de Ética. **Resultados:** A média de idade no início dos sintomas foi de 14 meses, enquanto o diagnóstico ocorreu, em média, aos 38 meses. Houve predominância do sexo feminino (61%). O sintoma mais frequente foi o baixo ganho de peso, seguido por deformidades ósseas. Na avaliação antropométrica, 19 pacientes apresentavam baixo peso e 20 tinham baixa estatura. Os diagnósticos fenotípicos incluíram síndrome de Bartter (N=9), acidose tubular renal tipo 1 (N=7), síndrome de Fanconi (N=6), raquitismo hipofosfatêmico (N=3) e hipomagnesemia intestinal tipo 1 (N=1). Realizou-se o teste genético em 19 pacientes. **Conclusão:** O baixo ganho de peso, as alterações de escore-Z de peso e estatura e a história familiar foram determinantes para a suspeição clínica. Embora os exames laboratoriais sugiram a patologia, o teste genético foi decisivo para confirmar o diagnóstico e direcionar o tratamento. Reduzir o atraso diagnóstico exige maior suspeição clínica e padronização investigativa.

Palavras-chave: Nefropatias; Túbulos renais; Epidemiologia clínica; Pediatria; Testes genéticos.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary tubulopathies are rare diseases characterized by fluid and electrolyte imbalances in different segments of the nephron. They present with nonspecific clinical manifestations, making early diagnosis and genetic testing essential for appropriate management. **Objectives:** To evaluate the epidemiological, clinical, laboratory, and genetic profiles of children with hereditary tubulopathies. **Methods:** A retrospective cohort study involving 26 children followed at the Pediatric Renal Unit of IMIP. Medical record data were analyzed descriptively following approval by the Ethics Committee. **Results:** The mean age at symptom onset was 14 months, while the diagnosis was made at a mean age of 38 months. There was a female predominance (61%). The most frequent symptom was poor weight gain,

followed by skeletal deformities. Anthropometric assessment revealed that 19 patients were underweight and 20 had short stature. Phenotypic diagnoses included Bartter syndrome (N=9), type 1 renal tubular acidosis (N=7), Fanconi syndrome (N=6), hypophosphatemic rickets (N=3), and type 1 intestinal hypomagnesemia (N=1). Genetic testing was performed on 19 patients. **Conclusion:** Poor weight gain, abnormal weight and height Z-scores, and family history were key factors in raising clinical suspicion. Although laboratory tests suggested the pathology, genetic testing was decisive in confirming the diagnosis and guiding treatment. Reducing diagnostic delay requires a higher index of clinical suspicion and standardized investigative approaches.

Keywords: Kidney diseases; Kidney tubules; Clinical epidemiology; Pediatrics; Genetic testing.

INTRODUÇÃO

As Tubulopatias Hereditárias constituem um desafio de grande magnitude para a saúde pública mundial.¹ Por serem consideradas doenças raras, com quadro clínico variável e inespecífico, pode haver retardo no diagnóstico.^{1,2} Essas enfermidades se apresentam com manifestações graves que podem levar à perda do feto, à morte neonatal e da criança, ou podem evoluir para a Doença Renal Crônica (DRC) terminal numa fase prematura da vida.^{1,3} Apesar da relevância da doença, informações acerca da prevalência das tubulopatias na faixa etária pediátrica ainda são escassas.² Esse contexto se faz vigente em razão da carência de estudos epidemiológicos, como também aos fatores inerentes à realidade dos serviços de saúde que não atendem aos critérios para o diagnóstico precoce.^{1,3}

Do ponto de vista fisiológico, os túbulos renais são responsáveis pela preservação do equilíbrio de fluidos, eletrólitos e ácido-base por meio de mecanismos passivos e ativos. Isso acontece pelo controle da filtração glomerular e da reabsorção tubular de micro e macromoléculas, bem como de fluidos em resposta às flutuações na ingestão alimentar e nos processos metabólicos. Sendo essa uma atividade complexa, estreitamente regulada e interdependente de processos fisiológicos, a perturbação absoluta ou relativa no seu desempenho é de relevância crítica para o desenvolvimento de doenças.⁵ As tubulopatias portanto, se referem a acometimentos nos diferentes segmentos tubulares do néfron, que afetam a reabsorção e excreção de substâncias, dado que cada doença específica afeta determinada porção tubular.^{2,3} Essas doenças podem ser classificadas em primárias isoladas, as quais acometem um único transportador tubular renal, e generalizadas, as quais atingem vários transportadores, causando as anormalidades.^{1,5}

Como referido previamente, a manifestação clínica da disfunção tubular é inespecífica e heterogênea, com apresentação muitas vezes subclínicas, o que implica no atraso do diagnóstico.⁵ De uma forma geral os sinais e sintomas das tubulopatias incluem poliúria, polidipsia, irritabilidade, deficiência de crescimento, nefrocalcinose (deposição de cálcio e fosfato no tecido renal, o que levaria a sua calcificação) e anormalidades da pressão arterial, que podem ou não se associar a déficits neurológicos, ou outras manifestações extrarenais.^{5,6}

Diante da suspeita clínica de uma tubulopatia, é importante ter à disposição ferramentas para o diagnóstico. Estes incluem exames de urina e sangue, de imagem e, mais recentemente, avaliação genética.⁶ Ademais, a avaliação sérica deve incluir gasometria venosa para avaliação do pH sanguíneo, perfil bioquímico completo, incluindo eletrólitos, ureia e creatinina, cálcio, magnésio, fosfato e ácido úrico. Além disso, a renina e a aldosterona são importantes naqueles que apresentam anormalidades de potássio (hipo/hipercalemia) com ou sem hipertensão.^{1,7}

O estudo genético deve ser realizado sempre que possível. Existem, atualmente, mais de 50 genes de significado patológico, relacionados às tubulopatias.^{6,8} A realização do estudo genético é de suma importância para confirmar o diagnóstico, orientar o tratamento específico da doença, oferecer prognóstico, identificar familiares em risco e fornecer aconselhamento pré-natal para futuras gestações.⁸

Do exposto, podemos exemplificar algumas tubulopatias mais frequentes:

A Síndrome de Fanconi, a mais prevalente das Tubulopatias Hereditárias, também conhecida como Tubulopatia Proximal Generalizada (TGP), apresenta uma ampla variedade de causas genéticas.^{9,10} Estas podem ser classificadas com base no mecanismo de disfunção, como o acúmulo de metabólitos tóxicos (exemplo: cistinose, galactosemia, Doença de Wilson), produção deficiente de energia (citopatias mitocondriais) ou falhas na sinalização intracelular (Síndrome de Lowe, Doença de Dent). As disfunções tubulares renais nesses casos, levam a uma perda de sódio, potássio, cálcio, fosfato, ácido úrico, bicarbonato, glicose, aminoácidos e LMWP (Peptídeos de Baixo Peso Molecular), resultando em acidose metabólica hipocalêmica com hipotensão ou normotensão. Clinicamente, os pacientes, geralmente no primeiro ano de vida, manifestam dificuldades de crescimento, poliúria/polidipsia, irritabilidade, vômitos e falha no desenvolvimento, frequentemente associada ao raquitismo.^{3,5} Dentre os genes associados, a alteração no CTNS, no cromossomo 17p13, leva ao diagnóstico de cistinose e a alteração no CLCN5 do cromossoma Xq25 determinam a doença de Dent tipo 1.²

A Síndrome de Bartter (SB), uma das causas mais comuns de alcalose metabólica hipocalêmica com hipotensão ou normotensão, é um distúrbio que envolve o acometimento da porção ascendente da alça de Henle e caracterizado pela perda de sal devido a variantes em genes que codificam os co-transportadores de sódio neste segmento. Essa síndrome é dividida em cinco tipos (I a V), de acordo com o diagnóstico genético.^{11,12} Clinicamente, os pacientes podem apresentar polidrâmnio no período pré-natal (devido à poliúria) ou, na infância, sintomas como poliúria, polidipsia, atraso no crescimento e complicações associadas à hipocalemia crônica.¹² Curiosamente, o tipo V da SB manifesta-se no período pré-natal, e pode ser transitória, resolvendo-se nos primeiros três meses de vida. Os demais tipos persistem na vida adulta. O diagnóstico precoce no período neonatal ou na infância, é crucial, devido a alta mortalidade.¹³ Em relação às alterações genéticas relacionadas, alterações nos genes SLC12A1, ROMK1, CLCNKB e BSDN levam ao desenvolvimento da doença.²

A Acidose Tubular Renal Distal (dRTA) por sua vez, é caracterizada por um distúrbio na acidificação urinária, o qual se origina da disfunção das células intercaladas do tipo A secretoras de ácido no túbulo contorcido distal.¹³ Os pacientes com as formas autossômicas recessiva de dRTA apresentam acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalemia, e a maioria dos pacientes detêm poliúria com defeito de concentração urinária.^{13,14} Nos casos de dRTA autossômica dominante podem ser identificados por triagem familiar antes que os sintomas se tornem evidentes ou se apresentem mais tarde na infância com deficiência de crescimento e raquitismo. As formas hereditárias de dRTA são causadas por variantes em SLC4A1, ATP6V1B1, ATP6V0A4, FOXI1, WDR72 e provavelmente em outros genes que ainda não foram descobertos.¹⁴

Outro importante grupo de doenças é o raquitismo hipofosfatêmico hereditário, caracterizado por hipofosfatemia secundária à intensa fosfatúria, levando a retardo no crescimento, raquitismo e osteomalácia. A sua forma mais comum é a de herança dominante ligada ao X, secundária a alteração no gene PHEX que regula a expressão do FGF-23, importante para a homeostase sistêmica do fósforo.²

A Síndrome de Liddle é uma condição autossômica dominante na qual há ganho de função do gene SCNN1A/B que codifica as subunidades alfa e beta do canal de sódio ENaC no ducto coletor. A ativação desse canal acarreta aumento na reabsorção de sódio e perda de potássio, e se manifesta clinicamente por alcalose metabólica e hipertensão arterial. Vale ressaltar que este mecanismo independe da ação da aldosterona.^{1,15}

Ainda no ducto coletor, o Pseudohipoaldosteronismo tipo I, resulta da perda de função do gene que codifica o ENaC e acarreta uma perda de sódio importante. Já o pseudohipoaldosteronismo tipo II (Síndrome de Gordon), ocorre por um estímulo ou falta de degradação do cotransportador NCC (sódio/cloro) no túbulo distal, que resulta aumento da reabsorção de sódio, hipervolemia, hipertensão e acidose metabólica hipercalêmica.^{1, 15}

No Diabetes Insipidus Nefrogênico, há perda de função no gene AVPR2 (ligado ao X) ou no AQP2, comprometendo a ação da aquaporina e consequentemente, a reabsorção de água no ducto coletor, resultando em hipernatremia e desidratação. Por outro lado, na Síndrome da Reabsorção Inadequada do ADH nefrogênica (N-SIADH), há ganho de função no AVPR2 com expansão volêmica e hiponatremia.^{1, 15}

Em síntese, as tubulopatias constituem um grupo complexo de condições com sintomas inespecíficos. É crucial reconhecer essas condições de forma ágil para facilitar o tratamento, que requer uma abordagem multidisciplinar e, em geral, envolve reposição de fluidos e eletrólitos, além de ser direcionado à doença específica. A identificação de causas genéticas tem permitido diagnósticos mais rápidos, além de tratamentos mais precisos e personalizados e identificação de familiares em risco.^{1, 13, 14}

Entende-se que as limitações se estendem tanto no levantamento epidemiológico, no quadro clínico, assim como no diagnóstico laboratorial e genético dessa patologia. Dessa forma, é perceptível em meio à literatura, a necessidade de se identificar a prevalência dessas patologias em neonatos e crianças, e ampliar o conhecimento da temática.^{2, 13} Apesar do avanço tecnológico mundial, ainda há a necessidade de melhorar os protocolos de diagnóstico das tubulopatias incluindo a ampliação da realização dos testes genéticos nos serviços de saúde.^{1, 15}

Neste sentido, esse estudo se propõe a identificar o perfil epidemiológico das Tubulopatias Hereditárias em um serviço de Nefrologia pediátrica no Nordeste do Brasil, através da avaliação demográfica, da apresentação clínica, do diagnóstico laboratorial e genético; buscando melhor entendimento dessa patologia.

MÉTODOS

Estudo descritivo do tipo coorte retrospectivo, no qual foram avaliados, nos prontuários médicos físicos e eletrônicos, dados epidemiológicos, demográficos, clínicos e laboratoriais da população alvo do estudo, composta por todos os pacientes pediátricos com Tubulopatias Hereditárias, acompanhados no Ambulatório de Nefropediatria do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), diagnosticados entre janeiro/2010 e agosto/2025.

Os prontuários foram solicitados ao arquivo médico e a análise ocorreu entre os meses de setembro de 2025 até novembro de 2025, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas, na Unidade Renal Pediátrica do IMIP, Recife, Pernambuco. As informações foram coletadas através dos números de registro vinculados aos prontuários médicos dos participantes do estudo. Posteriormente, os dados foram transferidos para uma planilha do Excel[®] para Windows na versão 2016. Foram incluídos todos os pacientes com idade entre 0 e 14 anos, 11 meses e 29 dias. Foram excluídos pacientes com idade superior a 14 anos, 11 meses e 29 dias, prontuários com ausência de dados clínicos e laboratoriais. As variáveis analisadas foram agrupadas em epidemiológicas, clínicas e antropométricas, laboratoriais, de imagem e genéticas. Entre as variáveis epidemiológicas, foram avaliadas: idade atual, expressa em meses; sexo; idade de início dos sintomas, em meses; idade ao diagnóstico, em meses; tempo de seguimento no IMIP, em meses; peso; idade gestacional; história familiar de tubulopatia; e consanguinidade. Quanto às características perinatais, o peso ao nascer foi categorizado em extremo baixo peso (<1.000 g), muito baixo peso (1.000 a <1.500 g), baixo peso (1.500 a <2.500 g) e peso adequado (2.500 a 3.999 g). A idade gestacional foi categorizada em pré-termo (<37 semanas de gestação), a termo (37 semanas a 41 semanas e 6 dias) e pós-termo (≥ 42 semanas). Entre as variáveis clínicas e antropométricas, foram avaliados os sinais e sintomas iniciais, incluindo déficit de crescimento, baixo ganho de peso, baixa aceitação alimentar, desidratação, poliúria/polidipsia, irritabilidade, vômitos, atraso no desenvolvimento, sinais de raquitismo, dor e outros sinais e sintomas. Peso e estatura foram avaliados por meio dos indicadores peso-para-idade e estatura-para-idade, expressos em escore-Z, de acordo com as curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde.¹⁶ A pressão arterial foi expressa em percentis, e também foi avaliado o uso de medicamentos anti-hipertensivos. As variáveis laboratoriais foram analisadas a partir de exames sanguíneos e urinários registrados nos prontuários. Nos exames de sangue, foram avaliados sódio, potássio, cloro, reserva alcalina, ânion gap $[(\text{sódio} + \text{potássio}) - (\text{cloro} + \text{reserva alcalina})]$, ureia, creatinina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, magnésio, ácido úrico, vitamina D, paratormônio (PTH), renina e aldosterona. Nos exames urinários, foram avaliados sumário de urina, incluindo pH urinário, densidade e proteína; creatinina; relação cálcio/creatinina; relação albumina/creatinina; fração de excreção de sódio; fração de excreção de magnésio; reabsorção tubular de fósforo; e ânion gap urinário $[(\text{sódio} + \text{potássio}) - \text{cloro}]$. Também foram avaliados dados referentes aos exames de imagem, incluindo ultrassonografia de rins e vias urinárias, radiografia de ossos longos e radiografia para determinação da idade óssea. Em relação à investigação genética, foram coletadas informações referentes ao gene acometido, à variante genética, ao tipo de variação e ao seu significado. As variáveis contínuas

foram expressas em média $\pm$ desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e percentuais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP/PE), conforme Parecer Consubstanciado nº 7.465.953 e CAAE nº 85969925.7.0000.5201, em conformidade com as normas éticas vigentes para pesquisas envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

Durante a pesquisa de prontuários foram identificados 26 pacientes com diagnóstico de tubulopatia, a média de idade dos pacientes no início do acompanhamento foi de 38 meses $\pm$ 41,6. Quinze destes pacientes com idade menor que 24 meses. Em relação ao início dos sintomas, a média de idade foi de 14,7 meses $\pm$ 25,6, sendo 21 antes dos 24 meses e 19 no primeiro ano de vida. Dos 26 pacientes, 16 eram do sexo feminino (61%) (Gráfico 1).

Seis pacientes apresentavam história familiar positiva da doença, enquanto 13 sem antecedentes. Seis desses pacientes possuíam história de consanguinidade entre os genitores. Não havia descrição de antepassados familiares ou consanguinidade nos prontuários de sete pacientes.

Em relação aos antecedentes de nascimento, 10 nasceram a termo e dois foram prematuros; não havia dados sobre idade gestacional no prontuário de 14 pacientes. Quanto ao peso de nascimento, 12 apresentavam peso adequado ao nascimento, cinco baixo peso ao nascimento ($<2500\text{g}$) e 1 muito baixo peso ao nascimento ($<1500\text{g}$); oito prontuários não apresentavam dados sobre o peso de nascimento.

Sobre os sinais e sintomas apresentados ao diagnóstico e que motivaram atendimento médico, o mais frequente foi de baixo ganho de peso, presente em 19 dos 26 pacientes, seguido por deformidade óssea em 11 pacientes. Dez apresentaram vômitos, oito poliúria, sete desidratação, seis polidipsia, seis atraso no desenvolvimento, quatro baixa aceitação alimentar, três dispneia. Além disso, foi também relatado constipação, disfagia, polifagia, sonolência, alteração da marcha, fratura óssea, lesões cutâneas, passado de polidrâmnio, percepção de baixa estatura e alteração de transaminases hepáticas.

Em relação aos principais dados antropométricos iniciais, o z-score peso/idade teve média de $-3,3 \pm 2,0$; dezenove pacientes apresentavam baixo peso (z-score menor que -2), sendo 15 destes categorizados como muito baixo peso (z-score menor que -3). Quanto à estatura, a média do z-score estatura por idade foi de $-3,4 \pm 1,6$, sendo 20 com baixa estatura, destes 17 com muito baixa estatura (z-score menor que -3).

Em relação aos diagnósticos fenotípicos dos pacientes, nove deles foram identificados como síndrome de Bartter, sete com acidose tubular renal tipo 1, seis com síndrome de Fanconi, três com raquitismo hipofosfatêmico e um com hipomagnesemia intestinal tipo 1. Dos pacientes avaliados, foi possível realizar estudo genético em 19 deles.

Acidose tubular renal tipo 01 (ATR1)

Os pacientes com diagnóstico de ATR1 têm média de idade ao diagnóstico de $4 \pm 3,4$ meses, sendo todos no primeiro ano de vida; a idade do início dos sintomas variou entre um e dois meses de vida. Em relação ao sexo dos pacientes, 71% são meninas. Dois pacientes apresentavam história familiar positiva e nenhum declarou consanguinidade entre os genitores. Em relação à história perinatal, três dos sete pacientes apresentaram baixo peso ao nascimento. Os dados no prontuário sobre idade gestacional estavam incompletos.

O sintoma mais relatado e presente em todos os pacientes foi o de baixo ganho de peso, seguido por vômito e dispneia (42%). Outros sintomas relatados foram deformidade óssea, polifagia, poliúria e polidipsia. Observando os dados antropométricos, seis dos sete pacientes apresentavam baixo peso (85%), com z-score de peso para idade médio de $-3,0 \pm 0,8$. Em relação à estatura, o z-score médio de estatura por idade foi de $-2,9 \pm 1,4$, destes 3 apresentavam muito baixa estatura.

Ao diagnóstico laboratorial, os pacientes apresentavam sódio dentro da normalidade (média 139,4), 57% apresentou hipocalemia (média $3,2 \pm 0,6$), hiperclôremia identificada em cinco dos pacientes (média $113,1 \pm 8,5$), apenas 1 paciente apresentou reserva alcalina normal ao diagnóstico (média $11,7 \pm 6,9$), sendo o ânion gap normal em cinco dos sete pacientes. A taxa de filtração glomerular era abaixo de 90 ml/min ao diagnóstico em 71% dos pacientes (média $65,8 \pm 35,6$). Em relação aos exames urinários, o pH foi maior que sete em todos os pacientes, hipercaliúria foi presente em 57% deles. Apenas dois pacientes não apresentaram nefrocalcinose e 57% apresentaram radiografia com sinais de raquitismo.

Quatro dos pacientes conseguiram realizar teste genético, sendo identificada alteração no gene ATP6V0A4 em três delas, entre estas duas são irmãs. Outro teste apresentou uma alteração de significado incerto no gene EGFR (Tabela 1).

Síndrome de Bartter

Dos nove pacientes diagnosticados com Bartter, cinco são do sexo feminino (55%). A média de idade ao diagnóstico foi de $34 \pm 40,5$ meses. A média de idade ao início dos sintomas foi de

9,5 ± 10,2 meses. Não havia história familiar e consanguinidade era presente em dois pacientes. Poucos prontuários descreviam dados sobre história perinatal, com achado de dois pacientes nascidos com baixo peso e um prematuro.

O sintoma mais frequentemente relatado foi baixo ganho ponderal, presente em cinco dos pacientes, seguido por vômitos e desidratação (quatro pacientes). Em relação aos dados antropométricos, o z-score de peso para idade teve média de $-2,9 \pm 1,3$, seis dos nove pacientes estavam abaixo do peso, sendo cinco com muito baixo peso (z-score < -3). Ainda, sete pacientes apresentavam-se com baixa estatura, sendo a média do z-score de estatura para idade de $-3,1 \pm 1,2$.

Sobre o perfil laboratorial, três pacientes apresentavam hiponatremia (sódio médio $133 \pm 6,5$), seis apresentaram hipocalemia (potássio médio de $3,0 \pm 0,7$), cinco hipocloremia (cloro médio de $88,8 \pm 15,8$), seis pacientes apresentavam alcalose com reserva alcalina média de $30,1 \pm 7,5$, hipercalcemia presente em quatro pacientes, apenas um paciente apresentou alteração do fósforo com hipofosfatemia. Renina e aldosterona estavam elevadas nos cinco pacientes que realizaram dosagem. Nos exames de imagem, cinco pacientes apresentavam nefrocalcinose.

Foi possível realizar teste genético em sete pacientes, sendo os genes acometidos CLCNKB, SLC12A1, CTNS e CLCN5. Um paciente apresentou teste negativo (Tabela 2).

Síndrome de Fanconi

Na revisão de prontuários foram identificados seis pacientes com diagnóstico inicial de síndrome de Fanconi, sendo quatro do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico foi de $68 \pm 33,7$ meses. Já a média de idade ao início dos sintomas foi de $34 \pm 41,1$ meses. Apenas um paciente apresentou baixo peso ao nascimento, e todos nasceram a termo. Dos seis pacientes, três tinham história familiar positiva da doença e três relataram consanguinidade.

Em relação aos sintomas apresentados, os mais frequentes foram baixo ganho de peso e poliúria, presentes em 83% dos pacientes. Polidipsia, atraso no desenvolvimento e deformidade óssea foram presentes em 66% dos pacientes. Metade relatou baixa aceitação alimentar. Avaliando os dados antropométricos, o z-score médio de peso por idade foi de $-5,0 \pm 2,84$, cinco dos seis pacientes apresentavam muito baixo peso. Na estatura por idade, o z-score médio foi de $-4,1 \pm 2,1$, cinco destes muito baixa estatura.

No perfil laboratorial, todos apresentaram reserva alcalina menor que 22 (média de $15,1 \pm 3,9$), quatro pacientes apresentaram hipercloremia (média de $112 \pm 9,9$) e o ânion gap sérico foi normal em quatro dos pacientes. Hipofosfatemia foi presente em 100% dos pacientes, com

fósforo médio de $2,3 \pm 0,32$. Hipouricemia também foi detectada em 83% dos casos (ácido úrico médio $1,7 \pm 0,7$). Apenas um paciente apresentou hiponatremia ao diagnóstico, dois tiveram valores diminuídos de potássio. Em relação à função renal, dois pacientes apresentavam taxa de filtração glomerular menor que 90. A fosfatase alcalina estava elevada em todos os pacientes, metade apresentava também PTH elevado.

Na avaliação urinária a reabsorção tubular de fósforo foi diminuída nos cinco pacientes que conseguiram realizar a dosagem (média $61 \pm 13\%$). Quatro pacientes apresentaram hipercaliúria, quatro microalbuminúria e dois glicosúria. Nos exames de imagem, três apresentavam sinais de raquitismo na radiografia e apenas um apresentou nefrocalcinose.

Cinco pacientes conseguiram realizar avaliação genética, sendo achada alteração no gene VIPAS39 em dois irmãos. Nos demais pacientes os genes acometidos foram CTNS, BCS1L e CLCN5 (Tabela 3).

Raquitismo Hipofosfatêmico

Três pacientes tiveram diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico no início do seguimento. Todas as pacientes são do sexo feminino. A média de idade ao diagnóstico foi de 72 ± 39 meses. Os sintomas iniciaram em média com $26,6 \pm 16,4$. Nenhum paciente relatou história familiar positiva ou consanguinidade.

O sintoma mais relatado foi de deformidade óssea, presente nas três pacientes, seguida por baixo ganho de peso em duas delas. Em uma das pacientes a queixa de baixa estatura foi o que motivou a consulta. Em relação aos dados antropométricos, a média do z-score de peso para idade foi de $-2,1 \pm 1,1$, duas apresentando muito baixo peso ($z\text{-score} < -3$). O z-score médio de estatura para idade foi de $-4,0 \pm 1,4$.

No perfil laboratorial, ao diagnóstico nenhum paciente apresentou alteração no sódio, uma apresentou hipocalemia e uma reserva alcalina menor que 22, todos os casos foram identificados com hipofosfatemia (média $3,0 \pm 0,2$). Todos os pacientes apresentaram fosfatase alcalina elevada e PTH normal. Em relação à reabsorção tubular de fósforo, apenas um paciente tinha dosagem normal. Nos exames de imagem dois mostraram sinais de nefrocalcinose e todos evidenciaram sinais de raquitismo. Três das pacientes realizaram teste genético, sendo os genes acometidos: PHEX em duas delas e uma mutação no SLC4A1 (Tabela 4).

Hipomagnesemia Intestinal tipo 01

Entre os casos estudados foi identificado um diagnóstico de hipomagnesemia intestinal tipo 01. Paciente do sexo feminino, iniciou sintomas no segundo mês de vida, caracterizados por crises convulsivas de difícil controle. Teve diagnóstico e início de seguimento com a nefrologia aos 36 meses de vida. Sobre os antecedentes, paciente nascida a termo, sem dados no prontuário sobre peso de nascimento. No início do acompanhamento, apresentava peso adequado para idade (z-score -1,33) e muito baixa estatura (z-score -3,21). No perfil laboratorial, chama atenção reserva alcalina diminuída (15), hipocalcemia (cálcio: 7,5), hipomagnesemia (magnésio: 1,1), sem outras alterações laboratoriais, urinárias ou de imagem. O exame genético evidenciou alteração no gene TRPM6, variante genética c.2896_2897del, p.(Glu799ValfsTer2), de significado patogênico.

DISCUSSÃO

As tubulopatias são doenças que têm manifestação inicial já nos primeiros anos de vida, dado que foi também constatado nos resultados do estudo. As crianças acometidas apresentam marcado prejuízo no crescimento, ganho de peso e aceitação alimentar. Estes são pontos de atenção amplamente abordados em consultas de puericultura¹⁸, entretanto, foi observado que houve falha na detecção destes problemas ou de suspeição do diagnóstico de tubulopatia diante destes, visto que a identificação da doença e início do acompanhamento foi atrasado em meses ou anos na maioria dos pacientes estudados.

O sintoma mais frequente apresentado pelos pacientes, o baixo ganho de peso, é motivo comum de consulta pediátrica¹⁸, tendo diversos diagnósticos diferenciais. Essa queixa também é evidenciada durante o exame físico, nos dados antropométricos, observando o importante acometimento nas curvas de crescimento das crianças. Identificando tal situação, outros dados podem ajudar a chegar no diagnóstico de tubulopatia, conforme identificado no estudo, como vômito, poliúria e desidratação. Ainda, por sua marcada etiologia genética, a história familiar e de consanguinidade torna-se dado importante para a investigação. Foi evidenciado também como segundo sintoma mais frequente a deformidade óssea, este, por outro lado, pode significar diagnóstico tardio e pacientes com longos períodos sem tratamento adequado, algo que precisa ser evitado, porém importante sinal a ser pesquisado diante de uma suspeita.

Importante observar que sinais e sintomas sozinhos não são suficientes para identificar qual tipo de tubulopatia está presente, já que as doenças apresentam manifestação clínica inicial semelhante. A adequada e sistematizada investigação laboratorial tem papel fundamental no

diagnóstico final. Nossos pacientes seguiram o padrão laboratorial esperado para cada doença descrito na literatura.

Diante de doenças raras e complexas, mesmo quadro clínico e exames laboratoriais sugestivos podem não ser suficientes para identificar adequadamente o diagnóstico, principalmente do ponto de vista genético. No estudo, a realização do teste genético foi fundamental para elucidação diagnóstica dos pacientes, sendo modificador de conduta.

Como exemplo de relevância do teste genético temos o diagnóstico de cistinose nefropática, cujo tratamento requer medicação específica e modificadora de prognóstico¹⁹. Entre os pacientes diagnosticados com cistinose, um apresentou manifestação inicial como síndrome de Bartter fugindo do padrão esperado para a doença que se manifesta na maioria das vezes como síndrome de Fanconi, tal forma de apresentação já foi descrita previamente na literatura²⁰. Os pacientes com síndrome de Dent também só tiveram diagnóstico possível após teste genético, sendo um inicialmente seguido como síndrome de Fanconi e o segundo como síndrome de Bartter, associação também pouco descrita na literatura²¹. Outro importante achado do estudo genético foi a de um paciente previamente acompanhado pela endocrinologia por raquitismo hipofosfatêmico que foi encaminhado ao acompanhamento com nefrologia após exame genético evidenciar alteração no gene SLC4A1, presente na acidose tubular tipo 01, outro estudo avaliando perfil genético dos pacientes com raquitismo hipofosfatêmico também identificou pacientes com a mesma mutação²².

Mais um importante achado dentre os testes genéticos foi a identificação da mutação no gene VIPAS39 em dois irmãos acompanhados no ambulatório. Alterações nesse gene previamente descritas são associadas à síndrome artrogripose-disfunção renal-colestase do tipo 02, mais rara, de herança autossômica recessiva. Uma revisão sistemática de literatura e relato de dois casos em irmãos de Kosovo evidenciam achados concordantes aos dos nossos pacientes, muito relacionados à consanguinidade e com síndrome de Fanconi como principal manifestação renal²³.

Por se tratar de estudo retrospectivo baseado em coleta de dados do prontuário, houve limitações relacionadas à ausência de dados descritos e ausência de padronização nas coletas e aferições realizadas.

Revisitar, analisar e categorizar os casos acompanhados pelo ambulatório de nefrologia pediátrica de referência para o estado de Pernambuco em um grande centro médico do norte-nordeste contribuiu para o melhor entendimento do perfil dos pacientes com doença tubular no

Brasil, mostrando dados sobre seu perfil epidemiológico, antropométrico, laboratorial e genético. Tais dados podem contribuir para futuros diagnósticos e servir como base e comparação para pesquisas em demais grandes centros no país.

Por fim, é importante destacar a relevância da sistematização da anamnese e coleta de exames nos pacientes com diagnóstico suspeito de tubulopatia, a fim de possibilitar um diagnóstico mais rápido e preciso e evitar atraso no tratamento da doença, podendo modificar a morbimortalidade das crianças acometidas.

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que as tubulopatias apresentam manifestação precoce na infância, caracterizadas por déficit ponderoestatural e recusa alimentar. Contudo, observou-se um expressivo atraso no diagnóstico e no início do acompanhamento especializado, frequentemente refletido no surgimento de deformidades ósseas por falta de intervenção oportuna. Tais achados reforçam a necessidade de maior suspeição clínica durante as consultas de puericultura diante dessas queixas e de dados como poliúria, desidratação, vômitos e consanguinidade familiar.

Embora a apresentação clínica e a investigação laboratorial sistematizada direcionem a hipótese inicial, a testagem genética demonstrou ser um divisor de águas, elucidando apresentações atípicas — como a cistinose simulando Síndrome de Bartter, a Síndrome de Dent com fenótipos atípicos, a reclassificação de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao gene SLC4A1 e a identificação de mutações no gene VIPAS39 associadas à Síndrome Arthrogryposis-Renal Dysfunction-Cholestasis (ARC).

Revisitar, analisar e categorizar os casos acompanhados pelo ambulatório de nefrologia pediátrica de referência para o estado de Pernambuco em um grande centro médico do norte-nordeste contribuiu para o melhor entendimento do perfil dos pacientes com doença tubular no Brasil, mostrando dados sobre seu perfil epidemiológico, antropométrico, laboratorial e genético. Tais dados podem contribuir para futuros diagnósticos e servir como base e comparação para pesquisas em demais grandes centros no país.

Por fim, importante destacar a importância da sistematização da anamnese e coleta de exames nos pacientes com diagnóstico suspeito de tubulopatia, a fim de possibilitar um diagnóstico mais rápido e preciso e evitar atraso no tratamento da doença, podendo modificar a morbimortalidade das crianças acometidas.

REFERÊNCIAS

1. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2023 Mar; 38 (3): 651-662.
2. Soeiro EM, Helou CM. Clinical, pathophysiological and genetic aspects of hereditary tubular diseases in childhood. *J Bras Nefrol*. 2015 Jul-Set; 37 (3): 385-398.
3. Senthilnathan S, Nallusamy G, Varadaraj P. An Interesting Case of Acquired Renal Fanconi Syndrome. *Cureus*. 2024 Jul; 16 (7): e65208.
4. Gili BQ, del Valle KMP, Sevillano BH, de la Fuente GA. Nefropatías congénitas y hereditarias (I): tubulopatías. *Medicine (Madr)*. 2019 Jun; 12 (83): 4878-4884.
5. Albuquerque ALB, dos Santos Borges R, Conegundes AF, et al. Inherited Fanconi syndrome. *World J Pediatr*. 2023 Feb; 19 (7): 619–634.
6. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Hereditary kidney tubulopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Apr; 16 (4): 620-630.
7. Hureaux M, Ashton E, Dahan K, Houillier P, Blanchard A, Cormier C, et al. High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and hypocalciuria of familial hypercalcemia in adults. *Kidney Int*. 2019 Aug; 96 (6): 1408-1416.
8. Garcia-Nieto VM, Claverie-Martin F, Moraleda-Mesa T, Perdomo-Ramírez A, Fraga-Rodríguez GM, Luis-Yanes MI, et al. Kidney diseases that course with hypomagnesemia: Comments on a new hereditary hypomagnesemic tubulopathy. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2024 Jan-Feb; 44 (1): 23-31.
9. Jiang L, Li D, Guo Q, Li Y, Zan L, Ao R. Adult classic Bartter syndrome: a case report with 5-year follow-up and literature review. *Endocr J*. 2024 May; 71 (5): 537-542.
10. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, et al. Diagnosis and treatment of Bartter's syndrome: executive summary of the consensus and recommendations of the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int*. 2021 Feb; 99 (2): 324-335.
11. Konrad M, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. 2nd ed. *Kidney International*; 2020. p. 324-335.

12. Ungaro CM, Odstreil-Bobillo MS, Russo PM. Gitelman Syndrome. *Medicina (B Aires)*. 2020 Feb; 80 (1): 87-90.
13. Wagner CA, Unwin R, Lopez-Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D, Walsh S. The pathophysiology of distal renal tubular acidosis. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Jun; 19 (6): 384-400.
14. Giglio S, Montini G, Trepiccione F, Gambaro G, Emma F. Distal renal tubular acidosis: genetic causes and management. *J Nephrol*. 2021 Dec; 34 (6): 2073-2083.
15. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited Tubulopathies of the Kidney: Insights from Genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Apr; 16 (4): 620-630.
16. World Health Organization (WHO). Weight for age. Geneva: WHO; 2024. [access in 2024 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>
17. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Hipertensão arterial na infância e adolescência. Rio de Janeiro: SBP; 2023. [acesso em 2024 Out 12]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br>
18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.
19. Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019 Apr; 34 (4): 571-578.
20. Çaltık A, Akyüz SG, Erdogan Ö, Bülbül M, Demircin G. Rare presentation of cystinosis mimicking Bartter's syndrome: reports of two patients and review of the literature. *Ren Fail*. 2010; 32 (2): 277-280.
21. Cheng M, Meng X, Liu M, Gong CX. Two cases of Dent disease type 1 with Bartter-like phenotype and literature review. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2024 Sep 3; 104 (34): 3256-3259.
22. Marik B, Bagga A, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Sharma A. Genetic and clinical profile of patients with hypophosphatemic rickets. *Eur J Med Genet*. 2022 Aug; 65 (8): 104540.
23. Afol J, Gnidovec Strazisar B, Drole Torkar A, Homan M, Bertok S, Mlinaric M, et al. VIPAS39 related arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome-case report and systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Dec 30; 19 (1): 496.

TABELAS

Tabela 1

Perfil genético dos pacientes com Acidose Tubular Renal Tipo 1 (ATR1)			
Nº	Gene	Variante Genética	Significado
1	ATP6V0A4	c.2420G>A, p.(Arg807Gln) e c.1180G>A, p.(Ala394Thr)	Provavelmente patogênica
2	EGFR	-	Significado incerto
3	ATP6V0A4	chr7:138.709.633 C>T ou c.2420G>A	Patogênica
4	ATP6V0A4	chr7:138.739.541	Patogênica

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2

Perfil genético dos pacientes com Síndrome de Bartter			
Nº	Gene	Variante Genética	Significado
1	SLC12A1	c.2741G>A (heterozigose) e c.1153G>A	Significado incerto
2	CLCNKB	Deleção exon 1 a 20 (heterozigose) e p.Leu7Alafs*3	-
3	-	-	Sem alterações patogênicas
4	CLCNKB	Homozigose: deleção do exon 1-20	Patogênica
5	SLC12A1	c.1153G>A	Significado incerto
6	CTNS	c.614_616del	Provavelmente patogênica
7	CLCN5	c1039C>T	Patogênica

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 3

Perfil genético dos pacientes com Síndrome de Fanconi			
Nº	Gene	Variante Genética	Significado
1	CTNS	Deleção intragênica	Patogênica
2	VIPAS39	c.912G>A homozigose	Patogênica
3	VIPAS39	c.912G>A homozigose	Patogênica
4	BCS1L	c.-68A>G c.-85A>G	-
5	CLCN5	c.2360+2T>G	Patogênica

Fonte: Elaborado pelos autores.

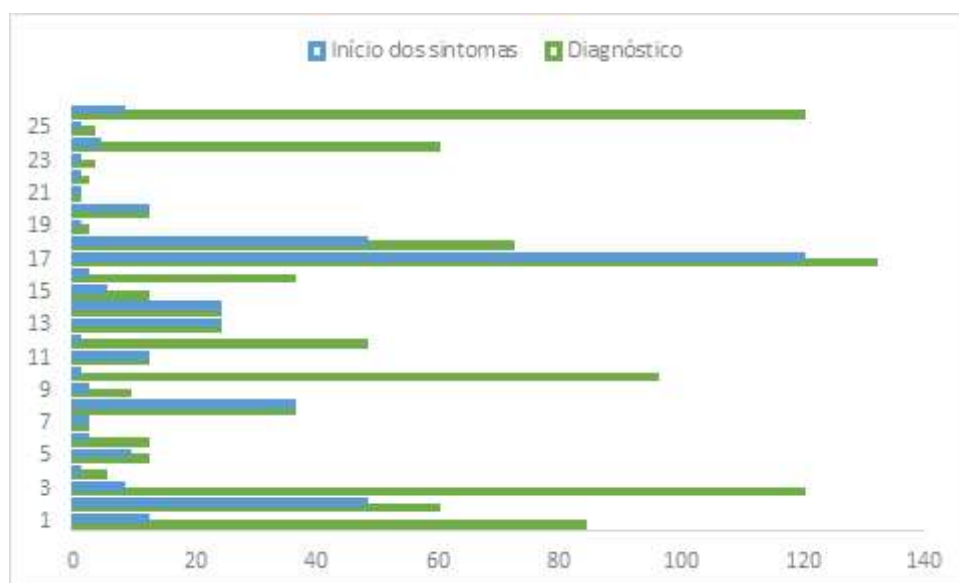
Tabela 4

Perfil genético dos pacientes com Raquitismo Hipofosfatêmico			
Nº	Gene	Variante Genética	Significado
1	PHEX	Não consta no prontuário	-
2	PHEX	Não consta no prontuário	-
3	SLC4A1	chr17:44.255.707 C>T ou c.1766G>A	Patogênico

Fonte: Elaborado pelos autores.

GRÁFICOS

Gráfico 1. Relação entre o tempo de início de sintomas e o tempo de diagnóstico em meses



Fonte: Elaborado pelos autores.