

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

Barbara Silva Ton

**SÍNDROME NEFRÓTICA SECUNDÁRIA À INFECÇÃO PELO
CITOMEGALOVÍRUS: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA**

Vitória

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA

Barbara Silva Ton

**SÍNDROME NEFRÓTICA SECUNDÁRIA A INFECÇÃO PELO
CITOMEGALOVÍRUS: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do certificado de Pediatra pelo Curso de Residência Médica em Pediatria Geral da Universidade Federal do Espírito Santo.

Orientadora: Prof.^a Dra. Filomena Euridice Carvalho de Alencar

Vitória

2022

RESUMO

A síndrome nefrótica (SN) é uma síndrome multifatorial e complexa e relativamente frequente na faixa etária pediátrica. É a glomerulopatia mais comum nas crianças, com sua incidência maior entre um e seis anos de idade. É classificada em primária (doença originariamente renal) e secundária (doenças sistêmicas que resultam em comprometimento renal). Ainda pode ser subdividida em síndrome nefrótica congênita (SNc) e síndrome nefrótica infantil (SNI). Entre várias causas secundárias de natureza infecciosa estão incluídas infecções por bactérias, vírus e protozoários. O citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA, pertencente à família Herpesviridae, que pode ser causa de SN. Os meios de transmissão mais relevantes na faixa etária pediátrica são a via transplacentária, a perinatal e a pós-natal. Infectados podem cursar com ou sem sintomas. No nível renal, infecções sintomáticas pelo CMV podem desencadear variadas formas de glomerulopatias, incluindo a SN. Os objetivos do trabalho foram descrever os aspectos da SN, chamar a atenção para a necessidade de investigação de causas secundárias no primodiagnóstico, antes de iniciar o tratamento, e, por fim, descrever a SN secundária à infecção por CMV, seu tratamento e evolução após terapia específica. Realizou-se uma revisão de literatura sobre SN, infecção por CMV e SN secundária a infecção pelo CMV na infância. Utilizaram-se as bases de dados LILACS, PubMed e SciELO. Os dados da revisão sugerem que a infecção por CMV é causa da SN, uma vez que o tratamento com ganciclovir sem uso de outros recursos terapêuticos, em alguns pacientes que apresentaram infecção aguda comprovada por CMV ao mesmo tempo do primodiagnóstico da nefrose, foi capaz de induzir a remissão completa da proteinúria nefrótica. Nos casos onde a resposta à terapia antiviral específica não foi efetiva, levanta-se a hipótese de que a infecção por CMV também possa funcionar como gatilho para o desenvolvimento da nefrose nos pacientes geneticamente predispostos. Outra hipótese é que o tratamento precoce com Ganciclovir pode ser capaz de tornar os pacientes mais sensíveis à imunossupressão inicial. O diagnóstico de SNc secundária ao CMV não exclui a causa genética concorrente, uma vez que, em alguns pacientes refratários ao tratamento antiviral foram encontradas mutações NPHS1 e NPSH2. Pacientes portadores destas mutações podem ter maior susceptibilidade à infecção por CMV. Na SNI secundária

ao CMV, a resposta à terapia antiviral específica foi melhor quando comparada à SNC de mesma etiologia. Há pouca literatura a respeito do tratamento da síndrome nefrótica secundária à infecção por CMV, sendo necessário reconhecer a importância da realização de mais estudos sobre o tema, para respaldar o pediatra a iniciar a terapia antiviral com maior segurança, lembrando que, ao optar-se por não introduzir a terapêutica antiviral, pode-se estar condicionando os pacientes a uma evolução desfavorável.

Palavras-chave: *Síndrome nefrótica; Citomegalovírus; Infância.*

ABSTRACT

Nephrotic syndrome (NS) is a multifactorial and complex syndrome that is relatively frequent in the pediatric age group. It is the most common glomerulopathy in children, with a higher incidence between one and six years of age. It is classified into primary (disease originating in the kidney) and secondary (systemic diseases resulting in renal impairment). It can be further subdivided into congenital nephrotic syndrome (CNS) and infantile nephrotic syndrome (NIS). Among several secondary causes of an infectious nature, infections by bacteria, viruses, and protozoa are included. Cytomegalovirus (CMV) is a DNA virus, belonging to the Herpesviridae family, which can be the cause of NS. The most relevant means of transmission in the pediatric age group are the transplacental, perinatal, and postnatal routes. Infected patients can develop with or without symptoms. At the renal level, symptomatic CMV infections can trigger various forms of glomerulopathies, including NS. The objectives of this study were to describe aspects of NS, draw attention to the need to investigate secondary causes in the first diagnosis, before starting treatment, and, finally, describe NS secondary to CMV infection, its treatment, its evolution after specific therapy. A review of the literature on NS, CMV infection, and NS secondary to CMV infection in childhood was performed. LILACS, PubMed, and SciELO databases were used. The review data suggest that CMV infection is the cause of NS, since treatment with ganciclovir without the use of other therapeutic resources, in some patients who had confirmed acute CMV infection at the same time as the first diagnosis of nephrosis, was able to induce complete remission of nephrotic proteinuria. In cases where the response to specific antiviral therapy was not effective, it is hypothesized that CMV infection may also trigger the development of nephrosis in genetically predisposed patients. Another hypothesis is that early treatment with Ganciclovir may be able to make patients more sensitive to initial immunosuppression. The diagnosis of CNS secondary to CMV does not exclude a concurrent genetic cause, since NPHS1 and NPSH2 mutations were found in some patients that were refractory to antiviral treatment. Patients carrying these mutations may have a greater susceptibility to CMV infection. In SNI secondary to CMV, the response to specific antiviral therapy was better when compared to SNI of the same etiology. There is little literature on the treatment of nephrotic syndrome

secondary to CMV infection, and it is necessary to recognize the importance of further studies on the subject, to support pediatricians to start antiviral therapy more safely, remembering that, by choosing not to introduce antiviral therapy, patients may be conditioning patients to an unfavorable evolution.

Keywords: *Nephrotic Syndrome; Cytomegalovirus; Childhood.*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	9
3	METODOLOGIA	10
4	REVISÃO DE LITERATURA	10
4.1	DEFINIÇÃO DE SÍNDROME NEFRÓTICA	10
4.2	FISIOPATOGENIA DA SÍNDROME NEFRÓTICA	10
4.3	CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME NEFRÓTICA	11
4.3.1	SÍNDROME NEFRÓTICA CONGÊNITA E INFANTIL	12
4.4	DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME NEFRÓTICA	13
4.5	TRATAMENTO DA SÍNDROME NEFRÓTICA	14
4.6	SÍNDROME NEFRÓTICA SECUNDÁRIA E SÍNDROME NEFRÓTICA SECUNDÁRIA À INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS	16
4.6.1	DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO AGUDA PELO CITOMEGALOVÍRUS	17
4.6.2	TRATAMENTO DA SÍNDROME NEFRÓTICA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS	18
5	DISCUSSÃO	19
6	CONCLUSÃO	21
7	REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO:

A síndrome nefrótica (SN) é uma síndrome multifatorial e complexa e relativamente frequente na faixa etária pediátrica. É a glomerulopatia mais comum nas crianças, com sua incidência maior entre um e seis anos de idade, com pico de ocorrência aos 2 anos. (1,2) Há poucos dados na literatura nacional sobre a incidência da doença, porém em relação à literatura americana e europeia, encontramos dados de incidência entre um a sete novos casos a cada 10.000 crianças e prevalência de 16 casos a cada 100.000 crianças. (3)

Em relação à etiologia, é subdividida em primária (causada por doença originariamente renal) e secundária (onde outras doenças sistêmicas implicam o comprometimento dos rins). Ainda em relação à etiologia, pode ser subdividida em síndrome nefrótica congênita (SNc), onde o desenvolvimento da SN ocorre nos primeiros três meses de vida e síndrome nefrótica infantil (SNI), em que o diagnóstico ocorre entre quatro e doze meses de vida. (1) Antes dos 10 anos, a etiologia primária (usualmente idiopática) corresponde a 90% dos casos, e a partir desta idade, a porcentagem cai para 50%, onde causas secundárias ganham maior importância. (1,2,3,4) Independentemente da idade, no primodiagnóstico sempre devem ser afastadas causas secundárias e incluem: infecções bacterianas (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Treponema pallidum*), virais (Citomegalovírus, Epstein-Barr (EBV), Varicela-Zoster, vírus da hepatite B e da hepatite C, Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV, vírus Herpes Simplex, entre outros), assim como infecções por protozoários, tal como a Toxoplasmose. (1,2,4) O rastreio infeccioso inicial é realizado por meio de exames sorológicos. Devem ser descartadas também doenças de depósito como amiloidose e sarcoidose, doenças autoimunes como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), nefropatia por IgA, púrpura de Henoch-Schönlein, causas metabólicas ou ainda tumores sólidos e doenças oncológicas do sistema hematopoiético, como linfomas e leucemias, além de drogas nefrotóxicas. (1,2,3,4,5,6)

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA, pertencente à família Herpesviridae. (7,8,9) Apesar de haver poucos estudos disponíveis em nível nacional dos registros da situação soropidemiológica do CMV, têm-se documentado que a idade média de aquisição do vírus no período pós-natal pode estar compreendida entre cinco meses e 18 anos de idade. Os meios de transmissão mais relevantes na faixa etária

pediátrica são a transmissão vertical durante a gestação (via transplacentária), a transmissão perinatal pelo contato do bebê com secreções vaginais de mãe infectada; e a transmissão pós-natal através do aleitamento materno e do contato íntimo de indivíduo sadio com secreções corpóreas (saliva e urina) do infectado. (7,8) As crianças são consideradas vetores importantes, uma vez que permanecem eliminando o vírus na saliva e na urina por períodos indeterminados. (7,8) Uma vez infectado, o indivíduo pode cursar com quadros assintomáticos ou sintomáticos, sendo esta forma de acometimento mais frequente nos indivíduos imunocomprometidos. (7) O período de incubação da infecção varia de três a 12 semanas. Em alguns casos, na primoinfecção, pode haver febre, sintomas gripais, adenomegalias e hepatoesplenomegalia ou esplenomegalia isoladas, assim como pneumonites intersticiais podem ser observados. (8,9) As infecções que denotam maior gravidade na faixa etária pediátrica são as infecções congênitas, nas quais as manifestações clínicas dependem da idade gestacional de acometimento do feto. (8,9) Podem incluir hepatoesplenomegalia, calcificações cerebrais periventriculares, catarata congênita, coriorretinite difusa, cegueira, surdez neurosensorial, hidrocefalia, entre outros. (9) Em nível renal, infecções pelo CMV desencadeiam variadas formas de glomerulopatias, porém são encontrados poucos relatos na literatura de infecção aguda por CMV concomitante à SN, possivelmente devido ao seu curso assintomático, levando, portanto, à ausência de investigação da infecção no primodiagnóstico da SN. (10,11)

Devido à importância tanto da SN quanto da citomegalovirose na faixa etária pediátrica, e sendo a infecção por CMV uma das causas secundárias de SN, justifica-se a importância de revisar dados bibliográficos sobre tais temas, para melhor compreendermos as manifestações clínicas, a evolução da nefrose secundária ao CMV e, assim, otimizar a propedêutica e o tratamento destes doentes.

2. OBJETIVOS:

- Descrever os aspectos da síndrome nefrótica e a necessidade de estabelecer investigação de causas secundárias em qualquer faixa etária do primodiagnóstico antes de iniciar o tratamento;
- Descrever a síndrome nefrótica secundária à infecção por CMV e seu tratamento e evolução após terapia específica.

3. METODOLOGIA:

Foi realizada uma revisão de literatura sobre síndrome nefrótica, infecção por CMV e síndrome nefrótica secundária a infecção pelo CMV na qual foram adotadas as versões em língua portuguesa, inglesa e espanhola dos seguintes descritores: síndrome nefrótica (Nephrotic Syndrome); citomegalovírus (Cytomegalovirus); Infância (childhood).

Foram encontrados 54 artigos relacionados ao tema e após análise, 21 destes foram selecionados para desenvolvimento da monografia. Os artigos foram selecionados segundo os seguintes critérios: relevância para a pesquisa e presença de pelo menos um dos descritores nomeados no parágrafo anterior. Nesta revisão, utilizaram-se as bases de dados Lilacs, PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), além da SciELO (Scientific Electronic Library Online).

4. REVISÃO DE LITERATURA:

4.1 DEFINIÇÃO DE SÍNDROME NEFRÓTICA:

A SN é caracterizada classicamente por edema em graus variados, hipoalbuminemia (albumina sérica menor que 2,5 mg/dl), hiperlipidemia (colesterol total maior que 240 mg/dl ou triglicérides igual ou maior que 200 mg/dl) e perda de proteínas na urina acima de 50 mg/kg/dia na faixa etária pediátrica ou acima de 40mg/m²/hora ou índice proteína/creatinina urinária em amostra isolada acima de 2. (1,2)

4.2 FISIOPATOGENIA DA SÍNDROME NEFRÓTICA:

A base da fisiopatogenia da SN que resulta em importante proteinúria é em última instância devida ao rompimento da barreira glomerular renal. (11) Tal barreira estrutural é composta por um endotélio fenestrado, uma membrana basal glomerular (MBG) e pelos podócitos, sendo vistas em cada um destes, projeções distais (processos podais), que se unem às projeções de podócitos subjacentes por meio de uma matriz extracelular proteica ultrafina, tendo como principal constituinte a proteína nefrina e a podocina. (11) Esta matriz proteica, associada às fenestrações do endotélio glomerular e à carga elétrica da MBG, proporcionam o trânsito de água e de

pequenos solutos do plasma para os túbulos renais através do filtrado glomerular, e restringem, assim, a passagem de macromoléculas, especialmente as proteínas, como a albumina. (11)

Quando há o rompimento da barreira glomerular renal em qualquer uma das estruturas que a constituem, seja devido a alterações em nível de endotélio, por alterações podocitárias (alteração de sua conformação) ou ainda na membrana basal glomerular, a proteinúria se estabelece. (11) Os mecanismos de rompimento da barreira glomerular não estão bem esclarecidos até hoje na literatura, mas as possíveis causas são: desregulação imune com deposição de imunocomplexos e desregulação na imunidade celular em nível de linfócitos T, com liberação de citocinas inflamatórias, necrose epitelial, assim como mutações genéticas nos genes decodificadores das proteínas da matriz proteica das fendas podocitárias (nefrina e podocina). (2,11)

4.3 CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME NEFRÓTICA:

Em relação à etiologia, é subdividida em primária (causada por doença originariamente renal) e secundária (onde outras doenças sistêmicas levam ao comprometimento dos rins). (1) Antes dos 10 anos, a etiologia primária corresponde a 90% dos casos, e a partir desta idade, a porcentagem cai para 50%, onde causas secundárias ganham maior importância. (1,2,3,6)

Nas etiologias secundárias, causas infecciosas ganham destaque e incluem infecções bacterianas (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Treponema pallidum*), e, mais comumente, infecções virais (Citomegalovírus, Epstein-Barr, Varicela-Zoster, vírus da hepatite B e da hepatite C, HIV, vírus Herpes Simplex, entre outros), assim como infecções por protozoários tais como o *Toxoplasma gondii*. (1,2,5) A triagem inicial das infecções é feita por meio de exames sorológicos. Devem ser descartadas também doenças de depósito, como amiloidose e sarcoidose; doenças autoimunes, como o LES, nefropatia por IgA, púrpura de Henoch-Schönlein, causas metabólicas ou ainda tumores sólidos e do sistema hematopoiético, como linfomas e leucemias, além de drogas nefrotóxicas. (1,2,3,4,5,6)

A classificação histológica é realizada por meio de biópsia renal e microscopia óptica ou eletrônica, e o achado mais comum consiste em doença por lesão mínima (DLM),

seguido de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF); tendo a GESF aumento cumulativo de prevalência de acordo com o aumento da idade do diagnóstico, ou seja, em adolescentes e adultos, o achado histológico mais frequente é a GESF. (1,6,11) Outros achados histológicos menos comuns podem ser citados, como a glomerulonefrite membranoproliferativa e glomerulonefrite mesangial difusa. (6) Na DLM há pouca alteração à microscopia óptica, observando-se mais comumente proliferação mesangial discreta e fusão dos processos podais, sem que haja deposição de imunocomplexos. (11) Já na GESF, é encontrado o padrão de esclerose de porções do tufo capilar, depósitos de imunoglobulinas e de complemento, fibrose intersticial e atrofia tubular. Há áreas de glomérulos comprometidos permeando glomérulos íntegros. (11)

Em relação à resposta inicial ao tratamento, os pacientes com SN podem ser classificados em: sensíveis (onde a remissão da atividade da doença ocorre após curso pré-determinado de corticoterapia com dose adequada) e resistentes (onde não houve remissão da doença após uso de corticoterapia realizada em dose e tempo otimizados). (1) Dentro deste grupo, adiciona-se uma terceira classificação, denominada de córtico-dependente, onde ocorre remissão da doença com resolução da proteinúria após ciclo terapêutico e, durante a retirada do corticoide, há a recorrência de proteinúria nefrótica. (1)

Ainda podemos acrescentar uma classificação em relação à idade de início das manifestações clínicas da nefrose em: síndrome nefrótica congênita (SNc) e síndrome nefrótica infantil (SNI). (1,3,6)

4.3.1 SÍNDROME NEFRÓTICA CONGÊNITA E INFANTIL:

A síndrome nefrótica congênita (SNc) se constitui em rara, porém grave, desordem, que tem achados clássicos de síndrome nefrótica como proteinúria nefrótica, hiperlipidemia, hipoalbuminemia e edema, iniciados nos primeiros três meses de vida. (3,6,12) A incidência mundial corresponde a um a três casos para cada 100.000 crianças. (12) Também é classificada em primária, que responde pela maioria dos casos, e secundária. A de etiologia primária, de natureza genética, é representada em sua grande maioria por mutações nos genes NPHS1, que codifica a proteína nefrina e NPHS2, que codifica a proteína podocina, ambas necessária para manter a integridade da matriz extracelular entre os podócitos e, portanto, garantir a barreira de

filtração glomerular. (12) Ambas são de herança autossômica recessiva e a NPHS1 do tipo finlandês, é a mais comum. (3,6,12) Síndromes genéticas também podem contribuir para nefrose nessa faixa etária e são alguns exemplos: síndrome de Jeune, síndrome de Gallow-Mowat, síndrome unha-patela e síndrome de Denys-Drash. (6)

Dentre as causas secundárias, destacam-se intoxicações por mercúrio, LES materno e infecções congênitas, tais como sífilis, toxoplasmose, rubéola, pelo vírus da hepatite B e o da C e pelo vírus da imunodeficiência humana e citomegalovírus, sendo esta última a infecção mais comumente descrita na literatura como causa secundária de SNc. (6,12)

Os mecanismos renais pelos quais a infecção congênita por CMV desencadeia a SNc ainda não estão bem descritos, sendo sugeridas hipóteses de lesão direta ao tecido renal pelo vírus, ou lesão com deposição de imunocomplexos. (13) A lesão histopatológica renal mais descrita consiste na esclerose mesangial difusa, podendo haver também acometimento tubular, com a presença ou não de corpúsculos de inclusão virais nucleares ou citoplasmáticos do CMV. (13)

A síndrome nefrótica infantil consiste naquela em que as manifestações clínicas da nefrose se iniciam entre quatro e 12 meses de vida. (13) Apesar de escassos estudos sobre a etiologia da nefrose entre quase e 12 meses, há dados que indicam que até 40 por cento da SNI tem base genética. (6)

A sintomatologia mais frequentemente encontrada na SNc e SNI consiste em graus variados de edema, predominantemente de membros inferiores, chegando a apresentar-se com edema escrotal de grande volume e ascite, além vômitos e distensão abdominal, muitas vezes simulando um abdome agudo. (12,13,14)

4.4 DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME NEFRÓTICA:

Com base nos sintomas clínicos como edema de variados graus (periorbitário, ascite, de bolsa escrotal, de membros inferiores) e de urina espumosa atrelado ao achado de hipertensão arterial sistêmica no exame físico, solicita-se dosagem laboratorial de colesterol total e suas frações, triglicerídeos (para comprovação de hiperlipidemia), elementos anormais do sedimento (EAS), relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina ou proteinúria de 24 horas (para comprovação de proteinúria nefrótica) e albumina sérica (para comprovação de hipoalbuminemia). (1) A

investigação de causas secundárias sempre deve fazer parte do primodiagnóstico, independentemente da idade de início das manifestações clínicas da nefrose e inclui: dosagem sérica de complemento (C3, C4, CH50), fator antinuclear (FAN), e rastreio inicial das doenças infecciosas descritas anteriormente por meio de sorologias. (1) A biópsia renal não é indicada num primeiro momento, tendo sua indicação mais precisa quando não há resposta ao tratamento inicialmente instituído com corticoterapia por no mínimo 8 semanas. (1)

4.5 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO SINDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA:

As lesões por DLM são em sua grande maioria responsivas à corticoterapia e uma maior proporção de lesões por GESF parece ser responsável pela resistência ao tratamento com o imunossupressor (cerca de 30 por cento das lesões por GESF são responsivas à corticoterapia). (3) Porém como há uma maior porcentagem de SN primária por DLM (aproximadamente 90 por cento dos casos), o tratamento inicial consiste em iniciar prednisona na dose de 60 mg/m²/dia ou 2 mg/kg/dia com máximo de 60 mg/dia, de manhã, durante o período de três meses. (1,3) Uma vez que tenha havido desaparecimento da proteinúria (relação proteína/creatinina menor que 0,3), está indicada a redução da dose para 40 mg/m² a cada 48 horas ou 1,5 mg/kg/dia durante 30 dias e, caso manutenção da remissão da doença em controle laboratorial após redução inicial, progredir com a retirada gradual ao longo de seis a oito semanas. (1,2,3) Nos pacientes que apresentam recidivas frequentes (corticod dependentes) é necessário realizar uma retirada progressiva mais lenta, com duração de 12 a 18 meses, de forma a atingir dose terapêutica em que a negatificação da proteinúria seja alcançada. (1)

Atualmente, estão disponíveis outras medicações imunossupressoras/imunomoduladoras, que encontram seu uso justificado especialmente nos pacientes onde há recidivas frequentes com o uso da corticoterapia isolada ou nos pacientes que desenvolveram importantes efeitos adversos com o uso de prednisona, como hipertensão arterial, dislipidemia, hiperglicemia, estrias, obesidade, retardo do crescimento, diabetes, infecções, catarata e osteoporose. (1,3,10) São exemplos de tratamento alternativo: a ciclofosfamida oral na dose de 2 mg/kg/dia, por 12 semanas, onde seus principais efeitos colaterais se constituem em neutropenia, infecções, toxicidade gonadal e

infertilidade consequente, alopecia e em raros casos, cistite hemorrágica. (1) A ciclosporina, na dose de 150 mg/m²/dia ou 6 mg/kg/dia em 2 tomadas, sempre ajustando a dose a fim de atingir nível sérico terapêutico de 100 a 200 ng/ml, geralmente é reservada aos pacientes resistentes a corticoides e que não toleram a ciclofosfamida. Seus principais efeitos colaterais são nefrotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, hipertricose, hiperplasia gengival e infecções. (1,15) Os inibidores da calcineurina como o Tacrolimus, são especialmente indicados para os pacientes com hipertricose e hiperplasia gengival importante com o uso de ciclosporina. Apresentam efeitos adversos semelhantes aos da ciclosporina, à exceção dos dois descritos acima. (1,15) O micofenolato, que tem sua utilização reservada aos pacientes que evoluem com alteração de função renal com uso da ciclosporina associada aos efeitos adversos estéticos descritos acima (hipertricose e hiperplasia gengival). (1,15) Em último caso, uma classe de medicamentos ganhou importância nos últimos anos. Consiste em um anticorpo monoclonal anti-CD20 (Rituximabe), indicado nos pacientes que não alcançaram remissão com corticoterapia, ou mesmo o uso dos outros imunomoduladores/imunossupressores. (1,3,15) É capaz de prevenir recidivas com seu uso isolado ou associado à corticoterapia, por períodos não tão longos de tempo. (1) São efeitos colaterais raros, porém relatados em literatura: mielossupressão, leucoencefalopatia desencadeada pelo vírus JC, infecções por *Pneumocystis jiroveci* e doença ulcerosa gastrointestinal. Somados ao alto custo, tais efeitos adversos fazem com que seu uso seja mais restrito na classe pediátrica. (1,3,15)

O tratamento conservador no controle sintomático da doença inclui o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou os bloqueadores do receptor de aldosterona (BRA) para controle da proteinúria, assim como controle pressórico. Ainda para controle dos níveis pressóricos, os bloqueadores de canal de cálcio (BCC), como o anlodipino apresentam boa segurança e efetividade na faixa etária pediátrica. (1) Para os pacientes com anasarca ou edemas cavitários importantes desencadeando hipovolemia relativa e consequentemente baixa filtração glomerular e baixo débito urinário, pode ser necessária a reposição de albumina humana intravenosa. Nos edemas leves a moderados, pode-se lançar mão de diuréticos, como a hidroclorotiazida ou espironolactona, ou mesmo a furosemida. (1,2,5)

É importante também que seja realizada, idealmente antes do início da corticoterapia, a vacina pneumocócica além da vacina contra varicela. Idealmente a caderneta de vacinas da criança deve estar atualizada como um todo. Deve-se lembrar que além da imunossupressão, o risco de infecções oportunistas é maior nestas crianças devido à perda de anticorpos da classe IgG por via renal, o que diminui a proteção contra infecções especialmente por bactérias encapsuladas. (1)

No primeiro episódio da doença, após o tratamento inicial com corticoterapia, 90% dos pacientes serão respondedores ao curso de corticoide após oito semanas; 30% destes pacientes não terão nenhuma recidiva e outros 30 a 40% terão recidivas frequentes. (1,3) Apenas 5% dos pacientes terão remissão espontânea em até sete dias após o início das manifestações, o que pode justificar o retardo do início da corticoterapia neste intervalo de tempo. (1)

Diferentemente da SN primária habitual, na SNc primária (de etiologia genética) os pacientes apresentam pobre resposta ou mesmo ausência de resposta à corticoterapia, com rápida progressão para doença renal crônica e necessidade de transplante renal uni ou bilateral.(12,16) O tratamento conservador consiste na tentativa de controle da proteinúria (com inibidores da enzima conversora de angiotensina), do edema (com diuréticos, reposição de albumina humana parenteral) e da hiperlipidemia, além de prevenir e tratar complicações como infecções (por meio de profilaxia com antibiótico) e trombooses, e de garantir substrato nutricional para ganho ponderal e desenvolvimento adequados. A mortalidade é elevada e em maior frequência devido a sepse fulminante devida à perda de imunoglobulinas e complemento por via renal, o que diminui a proteção contra bactérias encapsuladas como por exemplo *Streptococcus pneumoniae*. (16)

4.6 SÍNDROME NEFRÓTICA SECUNDÁRIA E SN SECUNDÁRIA AO CMV:

Nas etiologias secundárias, o tratamento da causa base pode induzir à remissão completa da nefrose. Em alguns casos, entretanto, a evolução pode ser desfavorável, podendo haver necessidade de iniciar o tratamento adjuvante com imunossupressor. (1) Tal fato evidencia a importância de se pesquisarem causas secundárias, uma vez que o uso da corticoterapia pode ser desnecessário, ou mesmo adiado, evitando-se

assim os importantes efeitos adversos da imunossupressão, comprometendo em menor proporção a qualidade de vida da criança. (1,3)

Segundo autores brasileiros, foi constatado que 4,1% das crianças apresentam IgM positiva para CMV durante investigação de causas secundárias para SN no primodiagnóstico, demonstrando a importância da investigação desta causa secundária durante a propedêutica da SN. (9) Quando a infecção por CMV desencadeou a nefrose, a faixa etária de acometimento mais frequente correspondeu ao primeiro ano de vida, especificamente caracterizando um quadro de Síndrome Nefrótica Congênita e Infantil. (1,6,9)

4.6.1 DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO AGUDA POR CMV:

O padrão ouro para diagnóstico de citomegalovirose consiste no isolamento do DNA viral por meio de culturas de materiais biológicos (como por exemplo urina, ou ainda de fibroblastos humanos). (7) Porém, devido a seu longo tempo de processamento (de quatro a seis semanas) e à difícil realização, outras técnicas vêm ganhando importância nos dias atuais. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma técnica rápida (aproximadamente seis horas de processamento), de alta sensibilidade e alta especificidade, onde é realizada a amplificação de sequências específicas de material genético viral a partir de coleta de material biológico (urina ou outros fluidos corporais). (7) Pode ser feita de forma quantitativa ou qualitativa. Apesar do alto custo, vem-se mostrando como principal alternativa diagnóstica a despeito da cultura ser o padrão ouro. Ainda se pode lançar mão do diagnóstico sorológico como uma alternativa menos efetiva e de menor acurácia, onde é realizada a dosagem seriada de anticorpos específicos do tipo IgM e IgG contra o agente em questão. Anticorpos do tipo IgM podem ser detectados a partir de sete a dez dias do contato viral, assim como uma menor porcentagem de anticorpos da classe IgG. (4,7) Um aumento de quatro vezes de anticorpos da classe IgG em relação aos títulos iniciais em amostras pareadas (soroconversão) sugere infecção primária ou recente. (4,7) Caso não haja soroconversão, é necessário afastar reação cruzada por outras infecções por outros agentes (EBV, Herpes Simplex, Toxoplasmose) ou ainda quadros reumatológicos, que também são capazes de mimetizar infecção por CMV e, portanto, desencadear resultado falso positivo dos anticorpos da classe IgM anti-CMV. (7,8)

No caso de SNc secundária ao CMV, o diagnóstico de infecção congênita por CMV é feito por meio de isolamento viral e detecção de DNA viral pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em materiais biológicos, como sangue ou urina, após 3 semanas de vida do recém-nascido e, em alguns casos selecionados, complementado por biópsia tecidual para realização de cultura, que apresenta alto custo e processamento demorado. (13)

4.6.2 TRATAMENTO DA SN ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO CMV:

Uma vez diagnosticada infecção por CMV, o tratamento geralmente é feito por meio de controle sintomático, uma vez que a infecção aguda é autolimitada na maior parte dos casos com regressão dos sintomas em até oito semanas e os mesmos não conotam importante gravidade. (8) Os antivirais disponíveis apresentam eficácia variável e toxicidade considerável ao organismo, devendo-se sempre avaliar a relação risco benefício do seu uso. (7,8) Dos antivirais o ganciclovir é o mais utilizado. (7,8) Entre os efeitos adversos, podemos citar mielossupressão, pancreatite, hemorragias digestivas, hepatite, convulsões, insuficiência renal, e distúrbios hidroeletrolíticos. (7,8) Seu uso na faixa etária pediátrica, entretanto, é mais frequentemente recomendado nos quadros onde há exuberância de sintomas clínicos ou quando os mesmos denotam gravidade considerável. (7,8)

Apesar da escassez de casos na literatura mundial sobre SN secundária à infecção pelo CMV, nos relatos encontrados foi possível observar que na maioria dos pacientes, o tratamento com ganciclovir foi iniciado sem que necessariamente a sintomatologia do paciente tivesse sido exuberante ou o estado clínico denotasse gravidade considerável. Como resultado do tratamento durante 14 dias, houve remissão clínica e laboratorial da nefrose durante um longo período de tempo (12 a 30 meses). (14,17,18) Também encontramos relatos onde o início do ganciclovir isolado não foi capaz de induzir remissão da doença, havendo negativação da proteinúria nefrótica apenas após a associação da corticoterapia. (13) Uma terceira situação também foi encontrada: em um dos pacientes, o tratamento com ganciclovir inicialmente não foi realizado, tendo sido empregada apenas corticoterapia em dose e tempo otimizados, não sendo alcançada, entretanto, remissão da doença. Esta só foi atingida após introdução da terapia específica da causa base com ganciclovir, e, neste paciente onde a terapia com ganciclovir foi retardada, as recidivas se tornaram

mais precoces e frequentes no curso de sua SN em comparação à taxa de recidivas em pacientes com SN primária. (20)

Na SNc secundária à infecção pelo CMV, o tratamento também se baseia no uso antivirais como o ganciclovir (terapia parenteral) e em alguns casos o valganciclovir (terapia oral), durante um período de até 12 semanas. Há relatos na literatura de casos com remissão clínica e laboratorial completas da nefrose, após introdução da terapia antiviral. (13,14,21) No entanto, há também relatos de casos sem resposta à terapia específica, apesar de infecção por CMV confirmada, com manutenção de altos níveis de proteinúria apesar de tratamento otimizado. Tais pacientes, quando realizada investigação genética, se mostraram portadores de mutações genéticas (NPHS1 E NPHS2). (13,14) Devido a estes achados, sugere-se atualmente que pacientes portadores de mutações genéticas causadoras de SNc podem ter susceptibilidade maior à ocorrência de nefrose secundária ao CMV. (13,14) Quando a síndrome nefrótica associada à infecção aguda por CMV se desenvolveu entre quatro e 12 meses (SNI), pôde ser observada menor resistência ao tratamento específico com antiviral. (14)

5. DISCUSSÃO:

Em vista de ser glomerulopatia mais comum da infância e também por ter incidência relativamente mais frequente nessa faixa etária, a SN é inquestionavelmente comorbidade de relevância para todos os pediatras. Nas formas primárias, pode assumir uma evolução mais favorável, com remissão da doença após curso de corticoterapia por tempo predeterminado, mas também, em uma menor porcentagem dos casos, pode cursar com cronicidade e causar grande impacto na qualidade de vida nos pacientes não responsivos à terapia padrão com a imunossupressão habitual. No primodiagnóstico, a procura inicial de causas secundárias, independentemente da idade dos primeiros sintomas é mandatória para que pacientes que têm nefrose desencadeada por causas extrarrenais (nefrose secundária) tenham a possibilidade de um tratamento curativo, não necessitar de imunossupressão e seus efeitos colaterais associados. (1,2,3,10)

A citomegalovirose é uma das infecções mais frequentes em todas as faixas etárias, incluindo a pediátrica e pode apresentar-se com uma gama de manifestações clínicas

muito variáveis. Por ser um vírus com tropismo por qualquer célula do hospedeiro, o local onde o vírus irá replicar-se, o estado imunológico do hospedeiro e a idade da infecção são os principais fatores que irão definir a gravidade do quadro. (7,8,9) A decisão de iniciar terapia viral específica não é consenso e geralmente é reservada para pacientes com comprometimento clínico importante, uma vez que os medicamentos disponíveis no mercado podem causar efeitos colaterais consideráveis, sendo o risco de sua ocorrência muitas vezes superior ao benefício em uma infecção benigna oligossintomática. (7,8,9) É sabido que o CMV é causa de glomerulopatias. Apesar de poucos casos relatados em nível mundial, durante a revisão de literatura foi visto que a infecção por CMV pode ser a causa da síndrome nefrótica propriamente dita, uma vez que o tratamento com ganciclovir sem uso de outros recursos terapêuticos, em alguns pacientes que apresentaram infecção aguda comprovada por CMV ao mesmo tempo do primodiagnóstico da nefrose, foi capaz de induzir a remissão completa da proteinúria nefrótica e dos sintomas clássicos associados. (17,19) Nos casos onde a resposta à terapia antiviral específica não foi efetiva, levanta-se a hipótese de que a infecção por CMV também pode funcionar como gatilho para o desenvolvimento da nefrose nos pacientes geneticamente predispostos, uma vez que, neste grupo de pacientes, a remissão da nefrose só ocorreu após associação da corticoterapia. (19) Tentar evitar, então, o contágio pelo CMV nesses pacientes torna-se um desafio à parte.

No caso onde houve início mais tardio da terapia específica com antiviral, sendo iniciada primeiramente a corticoterapia isolada sem obter sucesso no controle da proteinúria, levanta-se a hipótese de que o tratamento precoce com ganciclovir, mesmo que em associação com a corticoterapia, pode ser capaz de tornar os pacientes mais sensíveis à imunossupressão inicial com prednisona ou com prednisolona, reduzindo a frequência de reagudizações da doença ao longo do tempo, o que pode dar respaldo para que o tratamento com o antiviral seja uma prática clínica favorável ao paciente, podendo assim evitar novas internações devidas a recidivas. (20) As reagudizações frequentes fazem com que os pacientes estejam mais sujeitos a desenvolverem os efeitos colaterais da corticoterapia, uma vez que poderão ser submetidos a cursos mais longos e mais frequentes de prednisona ou ainda outro imunossupressor. Entre as consequências graves do uso de corticosteroides podem

ser citados síndrome de Cushing, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, osteoporose e ainda doença renal crônica. (1,3,10)

A SNc consiste em importante morbidade nos primeiros três meses de vida, uma vez que na maioria dos casos desencadeia doença renal crônica de manifestação precoce, com necessidade de transplante renal uni ou bilateral para controle da nefrose, o que torna mais uma vez essencial descartar causas secundárias, que apesar de serem muito menos frequentes, levam à possibilidade do uso de um tratamento curativo, evitando-se um transplante no primeiro ano de vida. Além disso, diferenciar causas primárias de secundárias pode ter impacto no prognóstico desses pacientes, uma vez que há elevada mortalidade da SNc de etiologia genética (primária), geralmente devida a sepse fulminante. Apesar das poucas publicações, analisando relatos de caso da nefrose congênita secundária ao CMV, é importante ter em mente que esta não exclui causa genética sobreposta, especialmente nos casos onde há ausência de resposta ao ganciclovir no controle nefrose, uma vez que há dados na literatura onde, nos pacientes refratários ao tratamento antiviral, foram encontradas mutações NPHS1 e NPSH2. (13,14) Levanta-se também a hipótese de que os pacientes portadores destas mutações podem ter maior susceptibilidade à infecção por CMV. (13,14)

Já nos casos onde a associação da nefrose secundária ao CMV foi vista em crianças na faixa etária de quatro a 12 meses (SNI), a resposta com terapia viral específica foi melhor quando comparada à SNc secundária ao CMV, aumentando a probabilidade da citomegalovirose ser a causa base da nefrose. Levanta-se, portanto, a hipótese de que quanto menor a idade de início de apresentação da nefrose, apesar de infecção congênita por CMV associada, maior a probabilidade de se tratar de causa primária (genética) e que crianças com manifestações clínicas de nefrose após os primeiros três meses de vida possam ter associação mais clara com causas secundárias, como por exemplo a infecção pós-natal pelo CMV. (14)

6. CONCLUSÃO:

Há poucas referências na literatura a respeito do tratamento da síndrome nefrótica secundária à infecção por citomegalovírus. Assim, é necessário reconhecer a importância da realização de mais estudos em relação ao tema, a fim de subsidiar a

decisão médica de iniciar a terapia antiviral, especialmente na faixa etária pediátrica, onde os efeitos adversos das medicações, quando presentes, podem ser importantes. Ao mesmo tempo, ao optar por não introduzir a terapêutica antiviral, pode-se estar condicionando os pacientes a uma evolução desfavorável, com recidivas frequentes associadas ou não a novas internações, assim como longos cursos de corticoterapia ou outros imunossupressores e seus efeitos colaterais, trazendo prejuízo ao pleno desenvolvimento destas crianças.

7. REFERÊNCIAS:

1. Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 01, de 10 de janeiro de 2018. [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018 [acesso em 12 de set 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_SindromeNefroticaPrimaria_CriançasAdolescentes.pdf
2. Troncoso AT, Tanajura CCD, Mello CLB, Barreto IFB, Bandoli LF, Canto OS. Um aspecto fisiopatológico da síndrome nefrótica. *Rev Cad Med.* 2018;1(1):66-74.
3. Davin J-C, Rutjes NW. Nephrotic syndrome in children: from bench to treatment. *International Journal of Nephrology.* 2011;2011:372304. <https://doi.org/10.4061/2011/372304>
4. Lobato-Silva Dorotéa de Fátima. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. *Rev Pan-Amaz Saude* [Internet]. 2016 Dec [Acesso em 2022 Mar 11] ; 7(esp): 213-219. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000500213&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232016000500024>
5. Marques SSS, Souza TN, Borges JFC, Ponteza DTA, Freitas RA, Silveira CCN et al. Síndrome nefrótica por lesões mínimas: relato de caso. *Braz J Surg Clin Research.* 2017;17(1):125-9.
6. Vallepu N, Velpula S, Dasari BK, Thimmaraju MK, Gummadi SB, Yelugam N, Jannu S. Causes and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome in Childhood. In: Zawada Jr., ET, Salim SA, editors. *Renal Diseases* [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Mar 03]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/69943> DOI: 10.5772/intechopen.86825
7. Junqueira MJJ, Sancho TM, Dos Santos VA. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. 2008;(85):88-104.
8. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. 2021 Aug 11. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29083720.
9. Youssef DM, Mohammed MH, EL-Behaidy EM, Abo-Warda AE. Frequency of cytomegalovirus infection in children with Nephrotic Syndrome. *Int J Clin Virol.* 2019; 3:16-20.

10. Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr.* 2007;83(5 Suppl): S163-71.
11. Dres. Souto MFO, Teixeira MM, Penido MGG, Simões e Silva AC. Fisiopatologia da síndrome nefrótica em crianças e adolescentes. *Arch Latin Nefr Ped.* 2008;8(1):1-8.
12. Reynolds BC, Oswald RJA. Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.* 2019;10(1):157-167.
13. Muruganath S, Padmaraj R, Gopalakrishnan N, Manorajan R, Kurien AA, Dhanapriya J, et al. Isolated Renal Involvement of Cytomegalovirus Inclusion Disease in an Infant. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(1):198-201
14. Berbel O, Vera-Sempere F, Córdoba J, Zamora I, Simón J. Síndrome nefrótico infantil por citomegalovirus. *Nefrol.* 2003;23(5):451-3.
15. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol.* 2020;35(8):1529-61.
16. Jacob A, Habeeb SM, Herlitz L, Simkova E, Shekhy JF, Taylor A, Abuhammour W, Abou Tayoun A, Bitzan M. Case Report: CMV-Associated Congenital Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2020;8:580178. DOI: 10.3389/fped.2020.580178.
17. Fallahzadeh M, Fallahzadeh F, Vahhab E, Fallahzadeh M. Atypical Presentation of Cytomegalovirus-Related Infantile Nephrotic Syndrome. *J Ped. Nephrology.* 2019; 7(1).
18. Hogan J, Fila M, Baudouin V, Peuchmaur M, Deschênes G, Niel O. Cytomegalovirus infection can mimic genetic nephrotic syndrome: a case report. *BMC Nephrol* 16, 156 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0152-z>
19. Stańczyk M, Tkaczyk M. Nephrotic syndrome secondary to cytomegalovirus infection in an infant. Case report. *Pediatr Med Rodz.* 2015;11:215-9.
20. Soares SFS, Donatti TL, Souto FJ. Serological markers of viral, syphilitic and toxoplasmic infection in children and teenagers with nephrotic syndrome: case series from Mato Grosso State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2014;56(6):499-504.

21. Moodley R, Naicker E, Bhimma R. Congenital nephrotic syndrome: a diagnostic and management dilemma. *S Afr J Child Health* 2015;9(4):140-141. DOI:10.7196/SAJCH.2015.v9i4.903