

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES

RAQUEL COELHO MOREIRA DA FRAGA

**DOENÇA DE DENT COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RAQUITISMO
HIPOFOSFATÊMICO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Vitória
2022

RAQUEL COELHO MOREIRA DA FRAGA

**DOENÇA DE DENT COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RAQUITISMO
HIPOFOSFATÊMICO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Weverton Machado Luchi

Vitória
2022

RAQUEL COELHO MOREIRA DA FRAGA

**DOENÇA DE DENT COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RAQUITISMO
HIPOFOSFATÊMICO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Nefrologia.

Aprovada em 24 de fevereiro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Weverton Machado Luchi
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES
Orientador

Dra. Maria Isabel Lima dos Santos
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

Dra. Patrícia Zambi Meirelles
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

CHEFE DO SERVIÇO DE NEFROLOGIA

Prof. Dr. Lauro Monteiro Vasconcellos Filho
Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

RESUMO

O raquitismo é um grupo de doenças adquiridas e hereditárias que resultam na deficiência do cálcio e/ou fósforo, levando a anormalidades na cartilagem da placa de crescimento, predominantemente observadas em ossos longos.

Os principais impactos são retardo de crescimento e deformidade óssea, porém a apresentação clínica depende da idade de início, duração da doença e fisiopatologia subjacente.

A descoberta da fisiopatologia do metabolismo mineral e ósseo, juntamente com a elucidação das formas hereditárias, melhorou a compreensão sobre a doença e revolucionou seu diagnóstico.

O raquitismo hipofosfatêmico resulta da excreção renal anormal de fosfato, sendo a Doença de Dent uma de suas causas. Esta é uma rara tubulopatia hereditária ligada ao cromossomo X, causada por uma mutação no transporte de cloro no rim (CLCN-5), e caracterizada por proteinúria de baixo peso molecular, hipercalcúria, nefrocalcinose associada a outras alterações tubulares, com grande percentual de evolução para doença renal crônica (DRC).

As intervenções atuais têm como objetivo retardar a velocidade de progressão da DRC e diminuir a hipercalcúria e suas complicações.

Neste trabalho será relatado um caso clínico de Doença de Dent acompanhado no ambulatório de Nefrologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), bem como uma revisão da literatura sobre o assunto.

Palavras-chave: Doença de Dent; Nefrocalcinose; Raquitismo.

ABSTRACT

Rickets is a group of acquired and hereditary diseases that result in calcium and/or phosphorus deficiency, leading to growth plate cartilage abnormalities, predominantly seen in long bones.

The main impacts are growth retardation and bone deformity, but the clinical presentation depends on age of onset, disease duration, and underlying pathophysiology.

The discovery of the pathophysiology of mineral and bone metabolism, together with the elucidation of hereditary forms, improved the understanding of the disease and revolutionized its diagnosis.

Hypophosphatemic rickets results from abnormal renal phosphate excretion, and Dent's disease is one of its causes. This is a rare X-linked hereditary tubulopathy, caused by a mutation in the transport of chloride in the kidney (CLCN-5), and characterized by low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis associated with other tubular alterations, with a high percentage of evolution. for chronic kidney disease (CKD).

Current interventions aim to slow the rate of progression of CKD and decrease hypercalciuria and its complications.

In this work, a clinical case of Dent Disease will be reported at the ambulatory of nephrology in the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), as well as a review of the literature on the subject.

Keywords: Dent Disease; Nephrocalcinosis; Rickets.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Curva de crescimento do paciente	12
Figura 02 – Alargamento de punhos e tornozelos e encurvamento das tíbias	13
Figura 03 – Radiografias de membro inferior e mão	13
Figura 04 – Teste Genético – Painel para Raquitismo Hipofosfatêmico	15
Figura 05 – Fluxograma de diagnóstico diferencial de raquitismo	20
Figura 06 – Modelo esquemático de endocitose no túbulo proximal	23
Figura 07 – Modelo para explicar hipercalciúria na doença de Dent	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Exames laboratoriais séricos	14
Tabela 02 – Exames urinários	14
Tabela 03 – Diagnósticos diferenciais de raquitismo hipofosfatêmico na infância	20
Tabela 04 – Características da Doença de Dent em pacientes com mutação no CLCN5	25

LISTA DE ABREVIATURAS

CLCN-5	Transporte de cloro no rim
DRC	Doença renal crônica
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes
TSH	Hormônio tireoestimulante
TMP/TFG	Reabsorção tubular máxima de fósforo por taxa de filtração glomerular
TRP	Reabsorção máxima de fosfato
FA	Fosfatase alcalina
PTH	Paratormônio
USG	Ultrassonografia
1,25(OH) ₂ D	1,25-di-hidroxi-vitamina D
FGF23	Fator de crescimento fibroblástico 23
OCRL	Inositol polifosfato 5-fosfatase
NaPi-IIa	Co-transportador sódio e fósforo IIa

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	08
2 – OBJETIVOS	10
3 – METODOLOGIA	11
4 – RELATO DE CASO	12
5 – REVISÃO DA LITERATURA	17
5.1 METABOLISMO DO CÁLCIO E FÓSFORO	17
5.2 QUADRO CLÍNICO E ACHADOS RADIOGRÁFICOS	19
5.3 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DOS RAQUITISMOS	19
5.4 DOENÇA DE DENT	21
6 – CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXO A	33

1 – INTRODUÇÃO

O raquitismo é uma patologia com diagnóstico na infância, decorrente de um defeito na mineralização óssea. A descoberta de reguladores do metabolismo do cálcio e fosfato, juntamente com a elucidação das formas hereditárias, melhorou a compreensão sobre a fisiopatologia subjacente e revolucionou seu diagnóstico.

A formação óssea e o crescimento esquelético são processos complexos e bem regulados, nos quais numerosos fatores locais e sistêmicos desempenham um papel crucial. Os íons cálcio e fosfato, captados por canais específicos, se cristalizam para formar hidroxapatita e mineralizar a matriz extracelular. Assim, a disponibilidade adequada e proporcional de cálcio e fosfato é crucial para a aquisição e manutenção óssea.

Os principais problemas relacionados raquitismo são o déficit de crescimento e a deformidade óssea. Os sinais e sintomas dependem da idade do paciente, duração da doença e dos distúrbios adjacentes. A investigação laboratorial consiste na avaliação do perfil ósseo e exames de imagem podem auxiliar no diagnóstico e avaliar a gravidade das alterações.

O raquitismo pode ser classificado em dois grupos principais: hipocalcêmico e hipofosfatêmico. O hipocalcêmico é causado principalmente pela ingestão inadequada de cálcio, deficiência de vitamina D e menos frequentemente, por defeitos na via metabólica da vitamina D ou da resistência do tecido alvo ao calcitriol. O raquitismo hipofosfatêmico resulta da excreção renal anormal de fosfato, sendo a Doença de Dent uma de suas causas.

Doença de Dent é uma rara tubulopatia ligada ao cromossomo X caracterizada por proteinúria de baixo peso molecular e está frequentemente associada a hipercalcúria, nefrocalcinose e nefrolitíase, além de outras alterações tubulares adicionais. A doença é causada predominantemente por mutações nos genes *CLCN5* ou *OCRL*, ambos envolvidos na via endocítica da reabsorção de proteínas no túbulo proximal. As intervenções atuais têm como objetivo retardar a progressão da DRC e diminuir a

hipercalcúria e suas complicações. O prognóstico na maioria dos pacientes é limitado, e a progressão para DRC dialítica pode ocorrer em até 80% entre a terceira e quinta década de vida.

2 – OBJETIVOS

Relatar um caso clínico de um paciente com quadro de raquitismo hipofosfatêmico, tendo como diagnóstico ainda na infância de doença de Dent, e realizar uma revisão bibliográfica sobre o assunto como uma forma de otimizar a investigação e permitir um diagnóstico precoce. Objetivamos também atentar para as peculiaridades da abordagem terapêutica na doença de Dente, haja vista que podem diferir do tratamento da maioria das outras causas de raquitismo hipofosfatêmico.

3– METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa bibliográfica, utilizando o banco de dados PubMed/Medline (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), com os seguintes localizadores: “Dent disease”; “Nephrocalcinosis”; “Hypophosphatemic rickets”.

Para o relato de caso foi realizada revisão do prontuário e dos exames complementares do paciente, com consentimento do responsável legal do paciente (ANEXO A).

4 – RELATO DE CASO

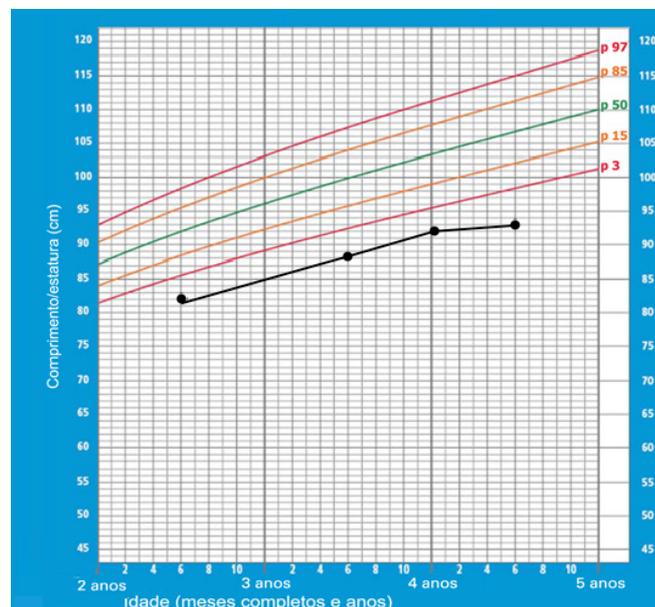
Paciente A.D.A.F, sexo masculino, 7 anos, sem comorbidades prévias, encaminhado em 2017 aos 3 anos ao ambulatório de endocrinologia pediátrica devido déficit de crescimento e hipotireoidismo subclínico.

Nascido de pais não consanguíneos, familiar nega intercorrências durante gestação e parto. Nega cirurgias prévias ou acidentes. Se alimentava adequadamente e cognitivo dentro do esperado para idade, sendo notado apenas a baixa estatura.

A antropometria evidenciava estatura abaixo do percentil 3 (Figura 1). Ao exame físico, bom estado geral, hidratado, palidez cutânea, sinais vitais sem alterações.

Em primeira consulta, após evidenciado hormônio tireoestimulante (TSH) acima de 10 uUI/mL, iniciada levotiroxina 50 mcg, e solicitado retorno com exames laboratoriais.

Figura 1 – Curva de crescimento do paciente



Fonte: Arquivo de prontuário médico.

No retorno, com 5 anos de idade, apesar do controle do hipotireoidismo, mantinha a baixa estatura, e ao exame físico surgiram alterações óssea como proeminência de osso occipital, alargamento de punhos e tornozelos e encurvamento das tíbias (Figura

2), sugestivas de raquitismo, além de exames complementares evidenciando proteinúria de 100mg/dL, sendo então encaminhado ao ambulatório de nefrologia pediátrica.

Figura 2 – Alargamento de punhos e tornozelos e encurvamento das tíbias



Fonte: Arquivo de prontuário médico.

Figura 3 – Radiografias de membro inferior e de mão



Legenda: Radiografias de membro inferior evidenciando densidade óssea reduzida, alargamento das metáfises do fêmur distal e tíbia proximal e de mão evidenciando alargamento das metáfises do rádio e ulna distais. Fonte: Arquivo de prontuário médico.

Iniciada propedêutica para investigação de raquitismo (tabelas 1 e 2), revelando hipofosfatemia com TRP normal. Embora esta tenha sido $> 85\%$, o cálculo da reabsorção tubular máxima de fósforo por taxa de filtração glomerular (TMP/TFG) estava diminuída, indicando uma redução na capacidade renal de reabsorção de fósforo, definindo que a hipofosfatemia decorre de perda renal de fósforo. Demais

exames evidenciaram hipercalcúria com cálcio sérico e paratormônio (PTH) normais, fosfatase alcalina (FA) elevada, hipouricemia, 25-hidroxi-vitamina D (calcidiol) insuficiente e 1,25-di-hidroxi-vitamina D (calcitriol) elevada. Exames de imagem evidenciando alargamento de metáfises (Figura 3) e Ultrassonografia (USG) de rins e vias urinárias evidenciando nefrocalcinose.

Tabela 1 – Exames laboratoriais séricos

Exames	13/09/18	09/09/20	29/11/21	Valores de referência
TSH (uUI/mL)	3,82			0,35 - 4,94
25OH vitamina D (ng/mL)	29,7	27,9	20,6	>30
1,25(OH)2D (pg/mL)			89,5	19,9 - 79,3
Creatinina (mg/dL)		0,34	0,47	0.5 - 0.9
Ureia (mg/dL)		16		15 - 36
pH			7,32	7,33 - 7,43
Bicarbonato (mmol/L)			18,8	22 - 26
Sódio (mEq/L)	141			136 - 145
Potássio (mEq/L)	4,18			3.5 - 5.1
Cálcio (mg/dL)	9,5	9,8	10,9	8.8 - 10.8
Fósforo (mg/dL)	3,1	2,6	2,9	3.0 - 5.4
Ácido úrico (mg/dL)			1,3	3,9 - 8,1
Fosfatase alcalina (U/L)	758	2465	4155	< 269
Paratormônio (pg/mL)	49		153,4	12 - 65

Tabela 2 – Exames urinários

Exames	29/11/21 (Peso=24kg)	Valores de referência
Urina de 24h		
Creatinina (mg/kg/24h)	18,6	12 - 30
Cálcio (mg/kg/24h)	10,3	< 4
Fósforo (mg/kg/24h)	12,9	< 5-20
Proteinúria (mg/24h)	2.772	< 150
Glicose (mg/L)	130	Ausente
Ca/Creatinina	0,54	< 0,21
TRP (%)	89,4	> 85 %
TMP/TFG	2,58	2,9 - 6,5
Citrato (mg/24h)	1.245	> 320
EAS		
Densidade	1,017	1,015-1,025
pH	7,0	5,5 - 6,5
Albumina (mg/dL)	100	< 15
Hemoglobina	50	Negativo
Hemácias	2	< 5/campo
Cristais	Fosfato amorfo (+)	Ausentes
Cilindros	Granulosos	Ausentes

Definido diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico diante do quadro clínico e laboratorial. Embora os principais casos de raquitismo hipofosfatêmico estejam ligados ao FGF23, a presença de hipercalciúria e níveis elevados de calcitriol se contrapõem a este diagnóstico. Em adição, a presença de proteinúria, glicosúria, acidose metabólica e hipouricemia, sugeriam a hipótese de tubulopatia proximal do tipo Fanconi. Solicitado teste genético, que evidenciou Mutação no gene CLCN5, confirmando Doença de Dent tipo 1 (Figura 4).

Figura 4 – Teste Genético: Painel para Raquitismo Hipofosfatêmico

Mendelics Exame SRI175-001

Nome:

Sexo: Masculino
Data de nascimento: 28/03/2014
Solicitante:
Sumário clínico: Investiga o molecular para raquitismo. Ausência de informa es clínicas.
Material: DNA extraído de SWAB bucal enviado ao laboratório.
Entrada no laboratório: 07/10/2020
Liberac o do resultado: 23/10/2020

Exame: Painel para Raquitismo Hipofosfatêmico

Resultado

Diagnóstico: Doença de Dent tipo 1 (OMIM # 300009)

Gene	Posi�o	Variac�o	Conseq�ncia	C�pias
CLCN5	chrX:50.085.987	C > T	p.Ser244Leu ENST00000307367	Hemizigose (1 c�pia)

5 Patog nico

Genes analisados: ALPL CLCN5 CYP27B1 CYP2R1 DMP1 ENPP1 FAH FGF23 KL PHEX SLC34A1 SLC34A3 VDR
Método Captura de regiões alvo utilizando sondas. Sequenciamento de nova geração com tecnologia Illumina. Alinhamento e identificação de variantes utilizando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh38 do genoma humano. Análise médica orientada pelas informações que motivaram a realização deste exame. Utilização do gnomAD para referência de frequência alélica das variantes. Método desenvolvido e validado pelo laboratório.
Parâmetros de qualidade de sequenciamento Porcentagem de bases-alvo com pelo menos 10 leituras: 99,3% Número médio de vezes que cada base foi lida: 77 Número de sequências geradas: 22.410.762

Fonte: Arquivo de prontuário médico.

Iniciado Enalapril 0,1 mg/kg/dia e reposição de fósforo com Solução fosfatada 7mg/kg/dia, mantendo segmento com a especialidade para reavaliações.

5 – REVISÃO DA LITERATURA

Descrito pela primeira vez no século XVII por Francis Glisson, o raquitismo é uma patologia com diagnóstico na infância, decorrente de um defeito na mineralização óssea por alterações na homeostase do cálcio e fósforo, levando a anormalidades na cartilagem da placa de crescimento com predomínio de ossos longos.¹

Pode ser classificado em dois grupos principais: hipocalcêmico e hipofosfatêmico, sendo a hipofosfatemia um denominador comum de ambos. O raquitismo hipocalcêmico é causado principalmente pela ingestão inadequada de cálcio, deficiência de vitamina D e menos frequentemente, por defeitos na via metabólica da vitamina D ou da resistência do tecido alvo ao calcitriol. Já o raquitismo hipofosfatêmico resulta da excreção renal anormal do mesmo, podendo ser isolada ou parte de disfunção tubular generalizada, como o caso do nosso paciente.^{2; 3}

Embora o raquitismo nutricional continue sendo um importante problema de saúde, nos últimos anos, a incidência de suas formas hereditárias aumentou. A descoberta de reguladores do metabolismo do cálcio e fosfato, juntamente com a elucidação das formas hereditárias, melhorou a compreensão sobre a fisiopatologia subjacente e revolucionou seu diagnóstico.⁴

5.1 – METABOLISMO DO CÁLCIO E FÓSFORO

A formação óssea e o crescimento esquelético são processos complexos e bem regulados nos quais numerosos fatores locais e sistêmicos desempenham um papel crucial. Durante a infância, o crescimento longitudinal é determinado pela atividade da cartilagem da placa de crescimento localizada nas epífises dos ossos longos. Nela estão contidos os condrócitos, que se dividem e se organizam, formando a zona hipertrófica. Essas células sofrem apoptose ou diferenciação em osteoblastos, deixando lacunas que são progressivamente invadidas por vasos sanguíneos e osteoprogenitores, que produzirão matriz óssea utilizando a cartilagem como suporte para o processo de mineralização. Os íons cálcio e fosfato, captados por canais específicos, se cristalizam para formar hidroxiapatita e mineralizam a matriz

extracelular. Assim, a disponibilidade adequada e proporcional de cálcio e fosfato é crucial para a aquisição e manutenção óssea.^{1; 2; 5}

Osteócitos, osteoblastos e osteoclastos são os principais tipos celulares envolvidos da remodelação óssea. Os osteócitos regulam a secreção de fatores pró e anti-osteoclastos, e estão diretamente envolvidos na remodelação, assim como os osteoclastos, que são tipicamente consideradas células de “reabsorção óssea”. Os osteoblastos representam as células “formadoras ósseas” em um processo que é regulado por uma ampla gama de citocinas. Todas essas células orquestram o metabolismo ósseo por meio de um mecanismo regulador e que estão ligados à homeostase de cálcio e fosfato no organismo.^{1; 2}

Normalmente, cerca de 35% do cálcio da dieta é absorvido no intestino delgado via transporte transepitelial através do transportador de cálcio TRPV6 e após é depositado no osso, secretado de volta para o intestino ou filtrado e, posteriormente, parcialmente reabsorvido pelo canal TRPV5 nos rins. A glândula paratireoide, através do receptor sensível ao cálcio, detecta os níveis de Ca^{2+} e secreta o PTH, promovendo reabsorção óssea e renal de Ca^{2+} , além de inibir o co-transportador sódio e fósforo (NaPi-IIa), levando a fosfatúria. Também estimula a síntese de 1,25(OH)₂D, resultando em aumento da absorção intestinal de fosfato e Ca^{2+} . O efeito total dessas ações é um aumento dos níveis circulantes de Ca^{2+} e uma redução dos níveis circulantes de fosfato.^{2; 4}

O Fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) origina-se principalmente de osteócitos, e requer ligação com seu co-receptor, uma proteína chamada Klotho, predominantemente encontrada no rim. Tem como função agir nas células tubulares diminuindo a reabsorção de fósforo por meio do bloqueio do NaPi-IIa no túbulo proximal, o que provoca aumento da fosfatúria. Também regula a 1- α -hidroxilase, inibindo sua ação, além de suprimir o PTH.^{2; 4}

Da mesma forma que o cálcio sérico, o fosfato representa um mediador central entre o osso, as paratireoides, intestino e rins, e sua homeostase é mantida por vários sinais hormonais. Após a absorção intestinal, o fosfato se distribui no compartimento

extracelular e se equilibra com o osso e o compartimento intracelular. Dentro do rim é livremente filtrado pelos capilares glomerulares e então reabsorvido, predominantemente no túbulo proximal, via NaPi-IIa, este que, como dito anteriormente, também é regulado e tem sua expressão modificada pelos hormônios fosfatúricos PTH e FGF23, a fim de manter o fósforo dentro da faixa normal.^{4; 5}

Após entendermos a fisiopatologia e os mecanismos de regulação do cálcio e fósforo, compreendemos que quaisquer alterações capazes de gerar hipocalcemia e/ou hipofosfatemia, poderiam evoluir com o desenvolvimento do raquitismo.

5.2 – QUADRO CLÍNICO E ACHADOS RADIOGRÁFICOS

Os principais problemas relacionados raquitismo são o déficit de crescimento e a deformidade óssea. Seus sinais e sintomas dependem da idade do paciente, da duração da doença e dos distúrbios adjacentes. As crianças afetadas apresentam arqueamento lateral progressivo do fêmur e da tíbia, pulsos e tornozelos espessados devido as metáfises alargadas, além de outras alterações predominantemente em ossos longos. O raquitismo grave também pode incluir o fechamento tardio das fontanelas, craniossinostose, além de fraqueza e diminuição de tônus muscular, levando ao atraso na realização dos marcos motores.⁶

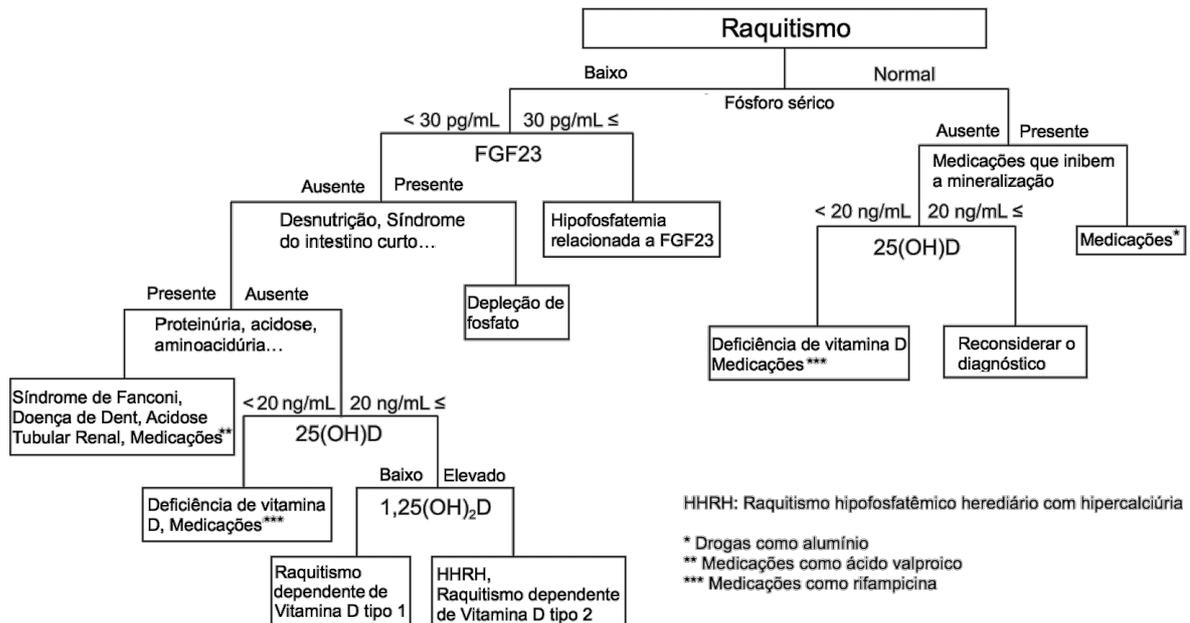
Exames de imagem podem auxiliar no diagnóstico e avaliar a gravidade das alterações. Sinais clássicos encontrados são a presença de rarefação óssea, fraturas, arqueamento de ossos longos, deformidade da caixa torácica e alargamento epifisário.⁶

5.3 – DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DOS RAQUITISMOS

Existem algumas síndromes que apresentam perda renal isolada de fosfato, resultando em hipofosfatemia e raquitismo, sendo dependentes ou não do FGF23. A reabsorção máxima de fosfato (TMP) e a reabsorção tubular máxima de fósforo por taxa de filtração glomerular (TMP/TFG) fornecem as melhores estimativas de análise da perda renal de fosfato, sendo que a diminuição desses parâmetros em vigência de

hipofosfatemia indica perda renal como defeito primário. Após esta definição, a próxima etapa é determinar se a perda é isolada ou acompanhada por outras perdas tubulares (Fluxograma 1), podendo a doença de Dent estar entre os diagnósticos diferenciais.³

Figura 5 – Fluxograma de diagnóstico diferencial de raquitismo.



Fonte: FUKUMOTO, S. et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. **Endocr J**, v. 62, n. 8, p. 665-71, 2015. ISSN 1348-4540. – Modificado.

Tabela 3 – Diagnósticos diferenciais de raquitismo hipofosfatêmico na infância

	Raquitismo dependente de vitamina D	Acidose tubular renal tipo 2	Doença de Dent
Gênero	Ambos	Ambos	Homem
Fosfato sérico	Baixo	Baixo	Baixo
Cálcio sérico	Normal	Baixo	Normal
Calcitriol	Normal/baixo	Baixo	Normal/pouco elevado
Hipercaleiúria	Não	Não	Sim
Nefrocalcinose	Não	Não	Sim
PTH sérico	Normal/pouco elevado	Elevado	Normal

Fonte: FUKUMOTO, S. et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. **Endocr J**, v. 62, n. 8, p. 665-71, 2015. ISSN 1348-4540. – Modificado.

Apesar de todas as alterações genéticas já descritas, nem sempre o acesso à investigação molecular é rápido e possível, porém o exame físico minucioso bem como os exames laboratoriais e radiológicos podem nortear o diagnóstico, possibilitando o tratamento precoce da doença.

A investigação laboratorial consiste na avaliação do perfil ósseo, com dosagens séricas de cálcio total e iônico, FA, vitamina D e PTH, dosagens de cálcio e fósforo urinários, e dos cálculos do TRP e do TMP/TFG. A solicitação de fosfatase alcalina é fundamental quando há suspeita de raquitismo, tendo seus níveis elevados, além de ser um excelente marcador da atividade da doença.⁷

O atendimento multidisciplinar é essencial para o acompanhamento envolvendo especialistas como endocrinologistas, nefrologistas, geneticistas, dentistas, nutricionistas e fisioterapeutas.

5.4 – DOENÇA DE DENT

A doença de Dent é uma tubulopatia hereditária rara, com aproximadamente 250 famílias relatadas, caracterizada por proteinúria de baixo peso molecular, hipercalcúria, nefrocalcinose associada a outras alterações tubulares, com grande percentual de evolução para doença renal crônica (DRC).⁸

Foi descrita pela primeira vez por Dent e Friedman em 1964, com um relato de dois indivíduos do sexo masculino com raquitismo de origem tubular apresentando hipercalcúria, hipofosfatemia, proteinúria de baixo peso molecular e aminoacidúria. Naquela época, esses sintomas não eram nomeados formalmente, mas apenas descritos como raquitismo hipercalcúrico. Trinta anos depois a doença foi descrita como uma forma de síndrome de Fanconi renal hereditária com insuficiência renal progressiva e uma marcada predominância masculina, que deveria ser herdada em um padrão ligado ao X, e denominaram de doença de Dent. Posteriormente, com a aplicação da análise genética molecular, a doença foi finalmente confirmada como uma doença tubular renal recessiva ligada ao X causada por variantes de genes patogênicos.^{8; 9}

A doença é causada por mutações nos genes *CLCN5* ou *OCRL*, localizados no cromossoma Xq25 e Xp11.22, respectivamente, sendo classificada em Dent 1 e Dent 2. A primeira é encontrada em 60% dos pacientes com fenótipo clínico, 15% a 20% são devidos Dent 2 e o restante por mutações genéticas ainda não identificadas.¹⁰

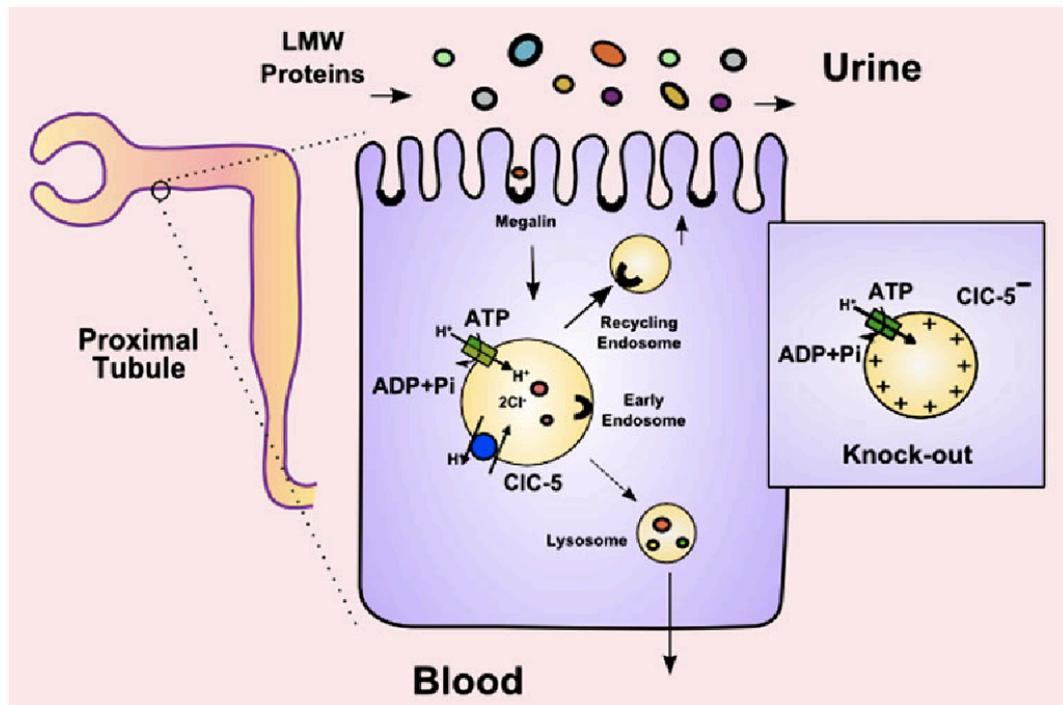
O gene *CLCN5* codifica a proteína CLC-5, um co-transportador $2\text{Cl}^-/\text{H}^+$, expresso principalmente no túbulo proximal, e está localizado juntamente com a H^+ -ATPase em endossomos, que são responsáveis pela reabsorção e processamento de albumina e proteínas de baixo peso molecular que são filtradas pelo glomérulo. Em condições normais, as proteínas de baixo peso molecular, que passam pela membrana glomerular, assim como a glicose, albumina, transferrina, íons, vitamina D, aminoácidos, insulina, hormônio do crescimento e PTH, são quase completamente reabsorvidas no túbulo proximal por endocitose mediada pelo receptor de megalina-cubilina.¹⁰

Com a ajuda da H^+ -ATPase, os endossomos são gradualmente acidificados, resultando na dissociação do complexo receptor-ligante e subsequente degradação do ligante no lisossomo. Porém a progressão ao longo do aparelho endocítico depende da acidificação, impulsionada pela H^+ -ATPase e exigindo uma condutância paralela para manter a eletroneutralidade, proporcionada pela eletronegatividade do Cl^- , promovida pelo CLC-5. Assim mutações neste gene levaria a disfunção do cotransportador, prejudicando a acidificação vesicular, cursando com disfunção celular.^{10; 11}

A mutação do gene *OCRL* foi identificada pela primeira vez como causa da síndrome de Lowe, um distúrbio recessivo ligado ao X que se caracteriza por catarata congênita, deficiência intelectual e alteração renal. Mutações no *OCRL* também foram encontradas subjacentes à doença de Dent 2, porém em localização distinta e com manifestações mais brandas [6]. Esse gene codifica a inositol polifosfato 5-fosfatase (*OCRL1*), uma proteína necessária na regulação do transporte da membrana e para estrutura e função do citoesqueleto. No néfron, ele está localizado principalmente no

glomérulo, túbulos proximais e ductos coletores. A falta de OCRL1 leva à endocitose prejudicada.¹¹

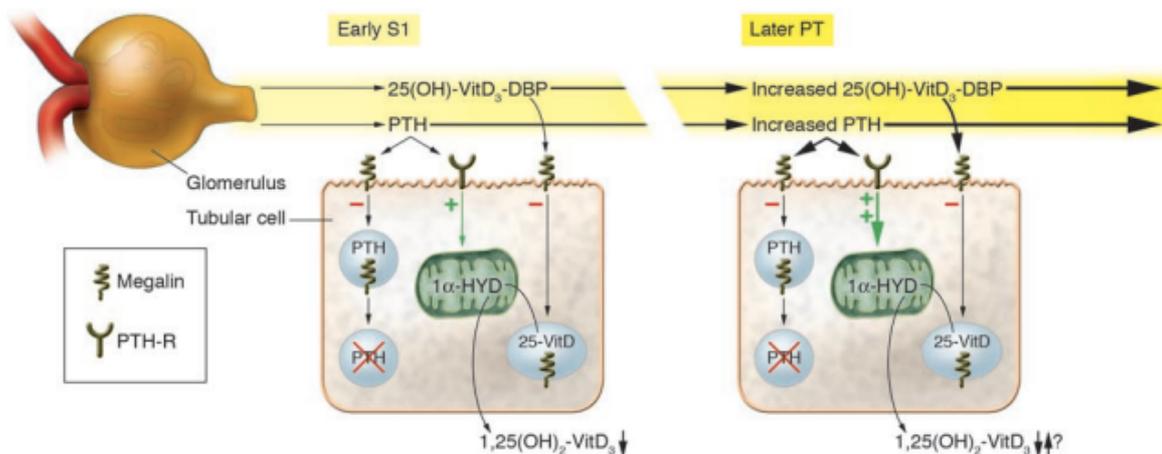
Figura 6 – Modelo esquemático de endocitose no túbulo proximal



Legenda: As proteínas de baixo peso molecular são filtradas e endocitadas pelas células tubulares proximais através da via do receptor de megalina. Os endossomos sofrem uma acidificação progressiva mediada pela H^+ -ATPase, que é facilitada pelo CIC-5, resultando na dissociação dos complexos receptor-ligante. A megalina é reciclada para a membrana apical, enquanto os ligantes são direcionados para os lisossomos para degradação. A perda funcional do CIC-5 altera a acidificação e resulta em endocitose prejudicada. Fonte: MATIN FC, TRUJILLO ER, NIETO VG. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol*, Vol 26, 693-704, 2011.

Os mecanismos que contribuem para a hipercalcúria na doença de Dent ainda não foram completamente elucidados. Especula-se os seguintes mecanismos: a) menor reabsorção e degradação de PTH no lúmen dos túbulos proximais devido ao defeito no processo de endocitose, levando ao aumento da interação do PTH com o seu receptor. Consequentemente há aumento do estímulo da enzima 1α -hidroxilase e produção de calcitriol (Figura 7), assim como maior estímulo a internalização do cotransportador NaPi-IIa, agravando a hiperfosfatúria; b) estímulo a enzima 1α -hidroxilase pela hipofosfatemia decorrente da hiperfosfatúria, e consequente estímulo a produção de calcitriol; c) e por um defeito primário na reabsorção de cálcio no túbulo proximal.^{12; 13}

Figura 7 – Modelo proposto para explicar a hipercalcúria na doença de Dent



Legenda: O PTH é filtrado no segmento proximal e normalmente eliminado por endocitose mediada por megalina e subsequente degradação. A endocitose prejudicada devido a disfunção do CIC-5 resulta em um aumento da concentração luminal de PTH que leva a uma ativação aprimorada dos receptores luminiais de PTH e estimulando a 1 α -hidroxilase. Assim, espera-se que o aumento da atividade enzimática leve a um aumento da produção de 1,25(OH)₂D que, por sua vez, causaria indiretamente hipercalcúria ao estimular a reabsorção intestinal de Ca²⁺. No entanto, o calcidiol (ligado à sua proteína de ligação DBP) é principalmente absorvido apicalmente por endocitose dependente de megalina e CIC-5. Assim, o defeito de endocitose na doença de Dent leva a uma disponibilidade diminuída do substrato para 1 α -hidroxilase. Assim, há um equilíbrio delicado entre a ativação enzimática e a escassez de precursores que podem se transformar tanto em produção diminuída quanto aumentada de 1,25(OH)₂D, explicando a variabilidade da hipercalcúria observada em pacientes com doença de Dent. Fonte: JENTSCH, T. J.; MARITZEN, T.; ZDEBIK, A. A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest*, v. 115, n. 8, p. 2039-46, Aug 2005. ISSN 0021-9738.

Historicamente, os pacientes com doença de Dent apresentam na infância déficit de crescimento, sintomas relacionados a nefrolitíase e raquitismo, associado à proteinúria de baixo peso molecular assintomática. Pacientes com Dent 2 podem ter comprometimento intelectual leve, atraso no desenvolvimento e catarata subclínica. Esses pacientes possuem risco aumentado de DRC e evolução para terapia renal substitutiva.^{10; 14}

A doença sintomática ocorre quase exclusivamente em pacientes do sexo masculino. A hipercalcúria está presente na maioria dos pacientes com doença de Dent, especialmente nas crianças quando comparado aos adultos, pois a hipercalcúria tende a reduzir ao longo do tempo com a queda da TFG, e com elevada incidência de

nefrolitíase, normalmente compostos de oxalato de cálcio ou fosfato de cálcio, e nefrocalcinose. Estima-se que 50% das mulheres portadoras têm hipercalcúria assintomática.^{10; 15}

Na idade adulta, suspeita-se da doença na maioria dos casos devido à presença de nefrocalcinose, nefrolitíase ou DRC inexplicada em indivíduos com hipercalcúria ou no contexto de casos familiares de DRC e nefrolitíase. Manifestações adicionais de disfunção tubular proximal podem estar presentes com frequências variáveis, estes incluem hiperfosfatúria, aminoacidúria, glicosúria e uricosúria.¹⁶

Tabela 4 – Características da Doença de Dent em paciente com mutação no CLCN5

Características clínicas e bioquímicas	Percentual afetado (%)
Proteinúria de baixo peso molecular	100
Aminoacidúria	44
Glicosúria	19
Hipofosfatemia	32
Hipercalcúria	89
Nefrocalcinose	76
Nefrolitíase	41
Doença renal em estágio terminal	30-80
Raquitismo	33
Hematúria	94
Hipocalemia	44
Déficit de concentração urinária	82

Fonte: Fonte: MATIN FC, TRUJILLO ER, NIETO VG. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol*, Vol 26, 693-704, 2011. – Modificado.

O diagnóstico clínico é baseado na presença de todos os três critérios a seguir: proteinúria de baixo peso molecular em pelo menos 5 vezes acima do limite superior da normalidade; hipercalcúria; e pelo menos um dos seguintes: nefrocalcinose, nefrolitíase, hematúria, hipofosfatemia ou insuficiência renal. O diagnóstico clínico é apoiado por uma história de herança ligada ao X, e a identificação da mutação em CLCN-5 ou OCRL confirma o diagnóstico.¹⁰ Em nosso paciente, a doença de Dent foi caracterizada por proteinúria, hipercalcúria, nefrocalcinose, glicosúria e hipofosfatemia com TMP/TFG baixo. A análise genética confirmou o diagnóstico com a mutação do gene CLCN-5 (Figura 4).

Os achados histológicos na doença de Dent são geralmente inespecíficos e podem envolver tanto os glomérulos quanto túbulo e interstício. Esclerose glomerular segmentar e focal e a fibrose tubulointersticial foram os achados mais comuns.¹⁷

As intervenções terapêuticas atuais têm como objetivo retardar a progressão das alterações esqueléticas e da DRC. Nesse sentido, o arsenal terapêutico inclui medidas para diminuir a hipercalcúria e suas complicações, obtido principalmente por meio de dieta hipossódica e diuréticos tiazídicos, associado as reposições de fosfato para controle da hipofosfatemia e de citrato de potássio para ajuste da acidose metabólica hipeclôremica e hipocalemia quando presentes. Além disso, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) têm sido usados em crianças com outras causas de DRC associada a proteinúria para prevenir ou retardar um declínio da função renal, contudo a eficácia desses medicamentos na doença de Dent não é clara. Infelizmente, o prognóstico na maioria dos pacientes é limitado, e a progressão para DRC dialítica pode ocorrer em até 80% entre a terceira e quinta década de vida.^{10; 14}

A reposição de fosfato é fundamental para os pacientes que evoluem com hipofosfatemia e raquitismo. Contudo, um equívoco comum é considerar que o sucesso do tratamento requer a normalização da concentração sérica de fósforo, o que não é um objetivo prático em crianças com raquitismo. Na verdade, essa estratégia provavelmente causará danos, levando ao tratamento excessivo com fósforo e consequente desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. Em vez disso, parâmetros importantes de eficácia terapêutica incluem altura, grau de deformidade esquelética e evidência radiográfica para cicatrização epifisária. A manutenção da velocidade de altura aceitável e a melhora nas deformidades esqueléticas, evitando-se o desenvolvimento de hiperparatireoidismo, geralmente indicam dosagem satisfatória, mesmo que o nível sérico persista baixo.¹⁸

O tratamento com calcitriol na doença de Dent não deve ser uma regra como nos demais casos de raquitismos hipocalcêmicos ou hipofosfatêmicos dependentes de FGF23 e, quando indicado, deve ser usado com extrema cautela pelo risco de piorar a hipercalcúria. Conforme referido previamente na fisiopatologia da doença, os

pacientes com Dent podem apresentar níveis elevados de 1,25(OH)₂D ou hipercalcúria, e uma reposição adicional de calcitriol nesses casos poderiam agravar a hipercalcúria e a progressão da nefrocalcinose e da DRC. Portanto, alguns pacientes podem não se beneficiariam dessa terapêutica.^{10; 12}

Cebotaru V et al em 2005 demonstraram que camundongos knockout para o transportador CLCN-5 alimentados com uma dieta rica em citrato apresentaram redução da hipercalcúria e retardaram a progressão da DRC.¹⁹ Dessa forma, a reposição de citrato de potássio tornou-se um racional no tratamento para pacientes com doença de Dent, contudo, não há ensaios clínicos randomizados até o momento que avaliaram esses achados. Análises retrospectivas em série de casos têm mostrado que o uso de citrato de potássio, além dos tiazídicos, também podem reduzir a hipercalcúria.²⁰ Além de reduzir a hipercalcúria, o impacto na progressão da DRC do citrato de potássio poderia estar associado a correção da acidose metabólica, haja vista que essa alteração em outras causas de DRC contribui para evolução da doença renal. Em adição, a reposição de citrato de potássio pode ser efetiva no controle da hipocalemia, presente em um percentual significativo dos pacientes, especialmente àqueles em uso de tiazídicos.

Embora os IECA e BRA sejam drogas nefroprotetoras, reduzindo a velocidade de progressão e a albuminúria em pacientes com DRC de outras causas, estas medicações parecem não ter efeito sobre o nível total de proteína na urina em pacientes com doença de Dent após um follow-up máximo de 5 anos.^{12; 16; 21; 22; 23} Contudo, Deng H et al recentemente demonstraram em uma série de 31 pacientes que a albuminúria pode ser controlada com o uso de IECA ou BRA em 54% dos pacientes após 1,7 anos de seguimento.²⁴ Embora o predomínio da proteinúria seja por proteínas de baixo peso molecular, estudos são necessários para avaliar se os pacientes com doença de Dent se beneficiam do controle da albuminúria em longo prazo.

O uso dos tiazídicos na doença de Dent tem se mostrado efetivo na redução da hipercalcúria e do risco de recorrência de nefrolitíase. Os estudos de Blanchard A et al e de Raja KA demonstraram uma redução da excreção urinária de cálcio em 42%

quando comparado com os níveis de base pré droga, enquanto que a razão de supersaturação para fosfato de cálcio reduziu em 35% – apesar do aumento do pH urinário – e a razão de supersaturação para oxalato de cálcio reduziu em 25%. Contudo, não está claro se a hipercalcúria é a causa da insuficiência renal em pacientes com doença de Dent e, portanto, ainda não sabemos se a terapia para reduzir a excreção de cálcio teria algum benefício na proteção da função renal nesses pacientes. Além disso, é importante mencionar os efeitos adversos que os tiazídicos podem gerar, como o agravo da hipocalcemia, que já pode estar presente em pacientes com a doença de Dent, assim como induzir hiponatremia, hipovolemia e reduzir a citratúria. Dessa forma, o uso de citrato de potássio deve ser considerado quando os tiazídicos forem incluídos ao esquema terapêutico.^{25; 26}

Por fim, é importante destacar que devido a proteinúria tubular, os pacientes com doença de Dent comumente apresentam uma perda urinária acentuada do complexo retinol ligado à sua proteína transportadora, especialmente nos pacientes com função renal preservada, cursando com prejuízo na visão noturna ou xeroftalmia decorrente da deficiência de vitamina A.²⁷ Portanto, é recomendada a triagem para deficiência de retinol nos pacientes com doença de Dent para que possam ser tratados antes que os sintomas visuais se desenvolvam.

6–CONCLUSÃO

Apesar de rara, a doença de Dent deve estar presente no diagnóstico diferencial dos raquitismos hipofosfatêmico, principalmente com o maior entendimento da sua fisiopatologia e progresso dos testes genéticos. A progressão para DRC dialítica pode ocorrer em até 80% dos pacientes entre a terceira e quinta década de vida, sendo assim o diagnóstico precoce é essencial, uma vez que a intervenção tem como objetivo postergar a progressão da DRC e diminuir as complicações referentes ao raquitismo. A apresentação clínica heterogênea dificulta a estimativa de sua prevalência e pode contribuir para o subdiagnóstico. Uma melhor compreensão dessa heterogeneidade pode melhorar o diagnóstico e o tratamento. As alterações genotípicas parecem não ter correlação com o fenótipo. Ao contrário da hipercalciúria, a proteinúria de baixo peso molecular em faixa nefrótica e a hipofosfatemia costumam não melhorar mesmo com a queda progressiva do TFG, assim como a síntese de calcitriol pode se manter estimulada pela hipofosfatemia persistente. A hipocalcemia pela perda renal pode estar presente em até 50% dos pacientes com mais de 18 anos. Consequentemente, a suplementação de potássio e fósforo podem ser necessárias, mesmo no estágio 3 ou 4 da DRC, enquanto a suplementação de calcitriol é questionável e deve ser individualizada, considerando-se os níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e a hipercalciúria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ TIOSANO, D.; HOCHBERG, Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. **J Bone Miner Metab**, v. 27, n. 4, p. 392-401, 2009. ISSN 0914-8779. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19504043> >.
- ² GENTILE, C.; CHIARELLI, F. Rickets in Children: An Update. **Biomedicines**, v. 9, n. 7, Jun 27 2021. ISSN 2227-9059. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34199067> >.
- ³ JAGTAP, V. S. et al. Hypophosphatemic rickets. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 16, n. 2, p. 177-82, Mar 2012. ISSN 2230-9500. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22470852> >.
- ⁴ LAMBERT, A. S.; LINGLART, A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 32, n. 4, p. 455-476, 08 2018. ISSN 1878-1594. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30086869> >.
- ⁵ FUKUMOTO, S. et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. **Endocr J**, v. 62, n. 8, p. 665-71, 2015. ISSN 1348-4540. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156530> >.
- ⁶ HAFFNER, D. et al. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. **Pediatr Nephrol**, Dec 15 2021. ISSN 1432-198X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34910242> >.
- ⁷ GONZÁLEZ-LAMUÑO, D. Hypophosphataemic Rickets: Diagnosis Algorithm-How Not to Make a Mistake. **Adv Ther**, v. 37, n. Suppl 2, p. 95-104, 05 2020. ISSN 1865-8652. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32236869> >.
- ⁸ JIN, Y. Y. et al. Dent disease: classification, heterogeneity and diagnosis. **World J Pediatr**, v. 17, n. 1, p. 52-57, Feb 2021. ISSN 1867-0687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32248351> >.
- ⁹ CLAVERIE-MARTÍN, F.; RAMOS-TRUJILLO, E.; GARCÍA-NIETO, V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. **Pediatr Nephrol**, v. 26, n. 5, p. 693-704, May 2011. ISSN 1432-198X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20936522> >.
- ¹⁰ DEVUYST, O.; THAKKER, R. V. Dent's disease. **Orphanet J Rare Dis**, v. 5, p. 28, Oct 14 2010. ISSN 1750-1172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946626> >.
- ¹¹ DE MATTEIS, M. A. et al. The 5-phosphatase OCRL in Lowe syndrome and Dent disease 2. **Nat Rev Nephrol**, v. 13, n. 8, p. 455-470, Aug 2017. ISSN 1759-507X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28669993> >.

- 12 BLANCHARD, A. et al. Observations of a large Dent disease cohort. **Kidney Int**, v. 90, n. 2, p. 430-439, 08 2016. ISSN 1523-1755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27342959> >.
- 13 JENTSCH, T. J.; MARITZEN, T.; ZDEBIK, A. A. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. **J Clin Invest**, v. 115, n. 8, p. 2039-46, Aug 2005. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16075045> >.
- 14 EHLAYEL, A. M.; COPELOVITCH, L. Update on Dent Disease. **Pediatr Clin North Am**, v. 66, n. 1, p. 169-178, 02 2019. ISSN 1557-8240. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30454742> >.
- 15 ANGLANI, F. et al. Nephrolithiasis, kidney failure and bone disorders in Dent disease patients with and without CLCN5 mutations. **Springerplus**, v. 4, p. 492, 2015. ISSN 2193-1801. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389017> >.
- 16 VAN BERKEL, Y. et al. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. **Pediatr Nephrol**, v. 32, n. 10, p. 1851-1859, 10 2017. ISSN 1432-198X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27757584> >.
- 17 WANG, X. et al. Glomerular Pathology in Dent Disease and Its Association with Kidney Function. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 11, n. 12, p. 2168-2176, 12 07 2016. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697782> >.
- 18 CARPENTER, T. O. et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. **J Bone Miner Res**, v. 26, n. 7, p. 1381-8, Jul 2011. ISSN 1523-4681. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21538511> >.
- 19 CEBOTARU, V. et al. High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the CIC-5 knockout mouse model of Dent's disease. **Kidney Int**, v. 68, n. 2, p. 642-52, Aug 2005. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014041> >.
- 20 HE, G. et al. Diagnosis and treatment of Dent disease in 10 Chinese boys. **Intractable Rare Dis Res**, v. 6, n. 1, p. 41-45, Feb 2017. ISSN 2186-3644. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28357180> >.
- 21 CRAMER, M. T. et al. Expanding the phenotype of proteinuria in Dent disease. A case series. **Pediatr Nephrol**, v. 29, n. 10, p. 2051-4, Oct 2014. ISSN 1432-198X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810952> >.
- 22 FRISHBERG, Y. et al. Dent's disease manifesting as focal glomerulosclerosis: Is it the tip of the iceberg? **Pediatr Nephrol**, v. 24, n. 12, p. 2369-73, Dec 2009. ISSN 1432-198X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806368> >.
- 23 VAISBICH, M. H. et al. The long-term use of enalapril and hydrochlorothiazide in two novel mutations patients with Dent's disease type 1. **J Bras Nefrol**, v. 34, n. 1, p. 78-

- 81, Mar 2012. ISSN 2175-8239. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441187> >.
- ²⁴ DENG, H. et al. Phenotypic spectrum and antialbuminuric response to angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in pediatric Dent disease. **Mol Genet Genomic Med**, v. 8, n. 8, p. e1306, 08 2020. ISSN 2324-9269. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32495484> >.
- ²⁵ BLANCHARD, A. et al. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in dent disease: an uncontrolled trial. **Am J Kidney Dis**, v. 52, n. 6, p. 1084-95, Dec 2008. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18976849> >.
- ²⁶ RAJA, K. A. et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 13, n. 12, p. 2938-44, Dec 2002. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12444212> >.
- ²⁷ BECKER-COHEN, R. et al. Vitamin A deficiency associated with urinary retinol binding protein wasting in Dent's disease. **Pediatr Nephrol**, v. 27, n. 7, p. 1097-102, Jul 2012. ISSN 1432-198X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350370> >.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e esclarecido



**Universidade Federal do Espírito Santo
Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes
Serviço de Nefrologia**

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO (INFORM CONSENT FORM)

Declaro para os devidos fins que eu Arlay Jansen Gomes,
 documento de identidade número 3028326, grau de parentesco PAI,
 sou responsável Legal por ARTUR DOS ANJOS FERRARA,
 documento de identidade número _____, nascido(a) em 28/03/14,
 Autorizo:

A divulgação de

- dados clínicos
- exames de imagem
- fotos

em

- poster ou artigo científico de divulgação exclusiva no meio médico
- aulas destinadas a médicos e profissionais da área de saúde

Eu estou ciente que esta autorização pode ser retirada a qualquer momento através da minha solicitação por escrito.

E minha concordância não esteve vinculada a nenhuma coação por parte da equipe médica.

Data: 28/10/2021

Assinatura:

Av. Maruípe, S/N, Maruípe Vitória, ES. Tel. (55-27) 3337-7197