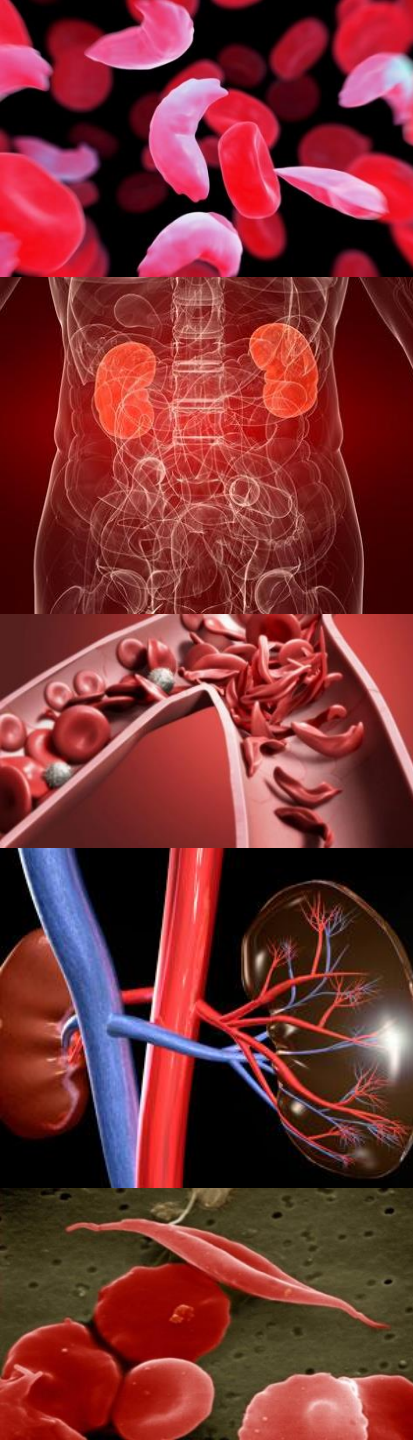


Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 17º Congresso Nacional
de Pediatria, para seu uso pessoal, tal como
submetido pelo autor

© 2016 pelo autor



DREPANOCITOSE E RIM

Telma Francisco

Unidade de Nefrologia Pediátrica

Departamento da Mulher, da Criança e do Adolescente

Hospital de Dona Estefânia

Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

17º CONGRESSO
NACIONAL DE
PEDIATRIA
2 - 4 NOVEMBRO 2016
CENTRO DE CONGRESSOS
ALFANDEGA DO PORTO



INTRODUÇÃO

Doença de células falciformes (DCF)

Polimerização de desoxi-hemoglobina S



Distorção da forma dos glóbulos vermelhos (foice)



Fenómenos vasoclusivos e hemólise

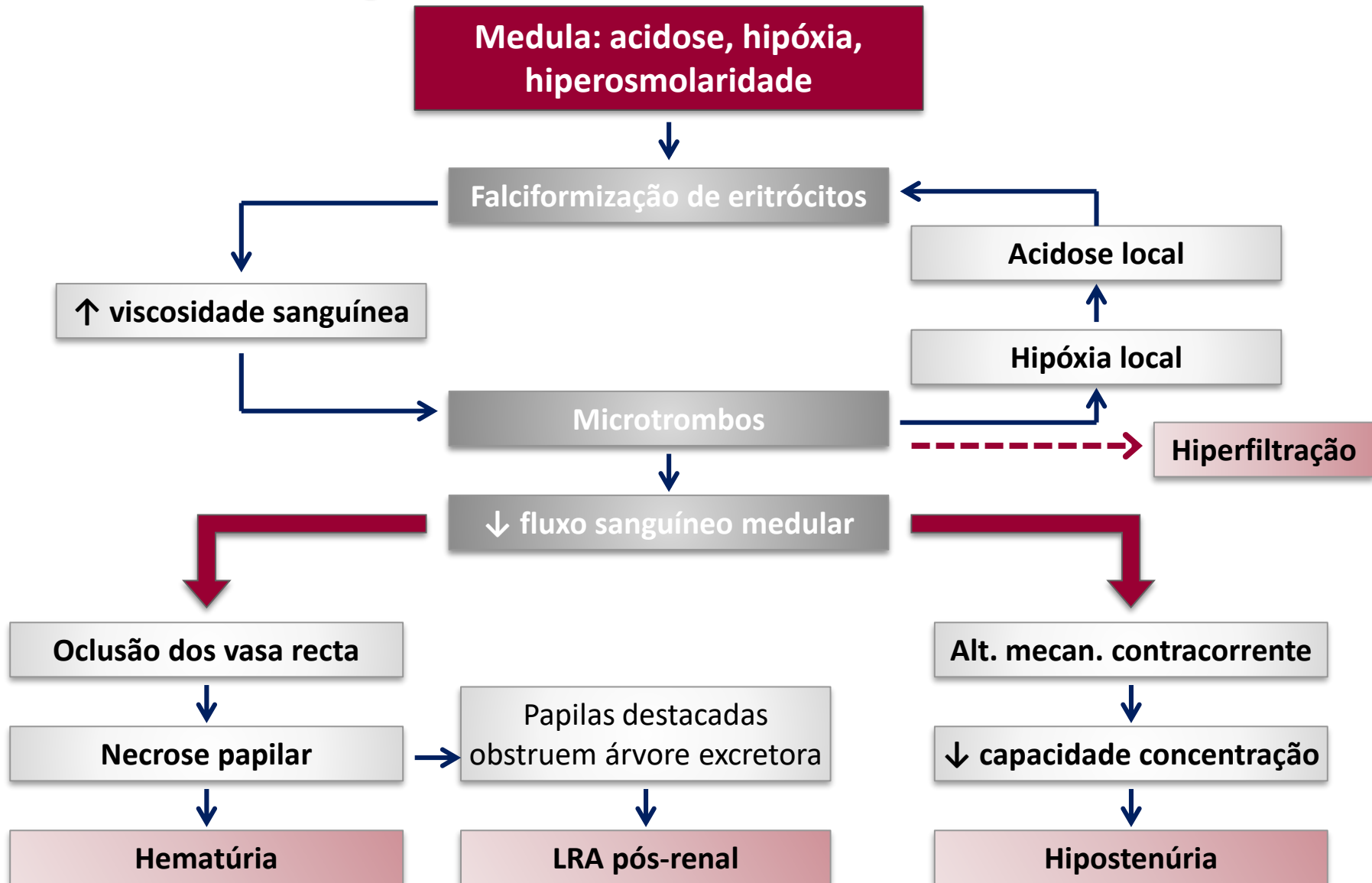


Repercussão sobre vários órgãos e sistemas, incluindo o **rim**

INTRODUÇÃO

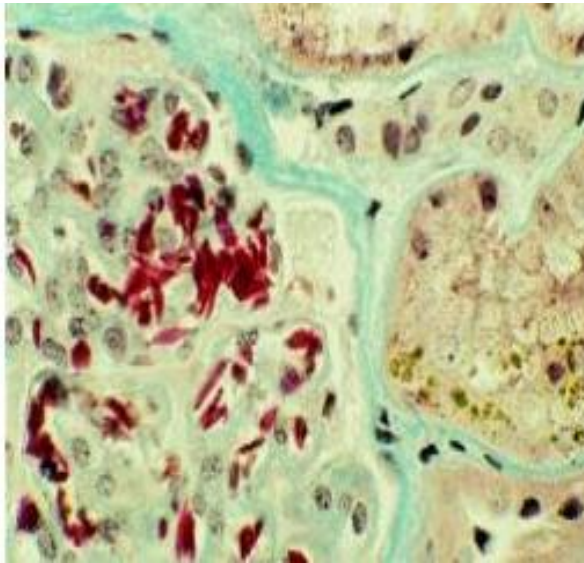
- Manifestações renais de DCF: **alterações funcionais e anatómicas**.
 - Envolvimento clinicamente significativo ocorre mais frequentemente na HbSS e HbS β^0 que no traço drepanocítico ou em hemoglobinopatias combinadas.
 - Diferente gravidade em diferentes haplotipos?
 - **Criança:** de aspecto normal/grandes dimensões. Função renal N.
 - **Adolescente:** rins hipertrofiados, com superfície lisa. Alt. minor f. renal.
 - **Adulto:** rins pequenos, com cicatrizes e superfície distorcida. Evolução p/DRC.
- Contudo... Espectro clínico variável.

INTRODUÇÃO



INTRODUÇÃO

Abundantes grânulos de hemossiderina nas células epiteliais do túbulo proximal (quase universais).



**Eritrócitos falciformes nos loops capilares;
Glomérulos hipertrofiados.**

- **FSGS**
- **GN membranoproliferativa**
- **Microangiopatia trombótica**

ALTERAÇÕES RENAIS

- Túbulo proximal
- Túbulo distal
- Hematúria
- Necrose papilar renal
- Lesão renal aguda (LRA)
- Alterações da TA
- Infecção urinária
- Alterações glomerulares/TFG
- Proteinúria
- Doença renal crónica (DRC)
- Carcinoma medular renal (CMR)

TÚBULO PROXIMAL

- Função tubular renal aumentada na DCF.
- Alterações geralmente já observadas na criança/adolescente.
- Aumento das perdas de água e sódio pelos túbulos colectores →
→ ↑ compensatório da reabsorção de água e sódio pelo túbulo proximal.
- Aumento da reabsorção de fosfato → **hiperfosfatémia**.
- Aumento da excreção de ácido úrico.
“Compensado” pelo aumento do turnover de GV → **normouricémia**
- Aumento da excreção de creatinina → **sobrestima a TFG**
TFG deverá ser estimada pela cistática C.

TÚBULO DISTAL

- Falciformização nos vasa recta → Interferência nos mecanismos de contracorrente → **Isostenúria**
 - 1ª manifestação de nefrite da DCF: **<1 ano de idade**
 - **Poliúria e enurese** → predisposição para desidratação.
 - Níveis de HbF mais elevados → melhor capacidade de concentração U.
 - Doentes <10 anos de idade: capacidade de concentração pode ser restabelecida com múltiplas transfusões de CE.
- Isquémia medular → energia insuficiente para manter gradientes
Acidose tubular distal incompleta
Hipercaliémia
Apenas significativas se fator agravante (desidratação, rabdomiólise...)
- **Nefrite tubulo-intersticial crónica** secundária ao abuso de analgésicos.

HEMATÚRIA

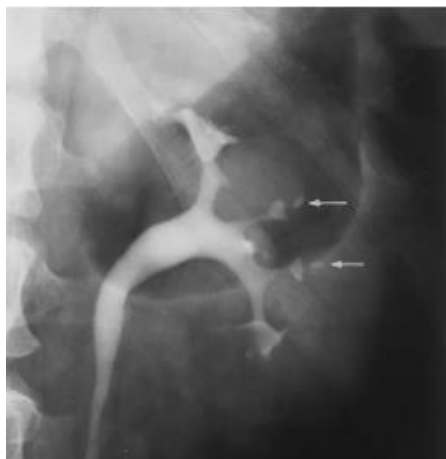
- Hematúria indolor (microscópica, macroscópica, massiva).
- Habitualmente moderada e auto-limitada.
- Mais comum nos homozigóticos e no sexo masculino.

CAUSAS

- Necrose papilar (causa mais comum);
- Fenómeno de *nutcracker*;
- Carcinoma medular renal.
- Nefrite intersticial devido a abuso de analgésicos;
- Pielonefrite;
- Litíase renal;

NECROSE PAPILAR RENAL

- Idade mediana 21 ± 1 anos (5-68 anos)
- Habitualmente as áreas enfartadas são pequenas e a função renal é N
- Hematúria macroscópica assintomática.
- Dor no flanco/abdominal, febre, LRA obstrutiva, náuseas, vômitos, HTA.
- Frequentemente encontrada acidentalmente em exames imagiológicos
- Ecografia: $\uparrow$ ecogenicidade das pirâmides; calcificações (“padrão em grinalda”); defeito na ecogenicidade nas pirâmides (destacamento papilar).



LESÃO RENAL AGUDA

PRÉ-RENAL	RENAL	PÓS -RENAL
- Depleção de volume devido à alteração na capacidade de concentração urinária	- Rabdomiólise - Sépsis - Fármacos nefrotóxicos - Trombose da veia renal - Síndrome hepato-renal (hemossiderose)	- Coágulos sanguíneos - Necrose papilar

- Recuperação em 83% dos casos.
- Incidência de lesão renal aguda nas crises vasclusivas é baixa (<5%).

ALTERAÇÕES DA TA

- Incidência de HTA mais baixa que a da população geral.
- Alguns doentes podem ter valores de TA mais baixos que o normal:
 - Perdas de sódio e água devido a alterações da medula renal;
 - Vasodilatação sistêmica para compensar as alterações na microcirculação;
 - Aumento da produção de prostaglandinas e óxido nítrico;
 - Redução da reatividade vascular.
- Pode ocorrer hipotensão grave com o uso de anti-hipertensores com ação sobre a pressão intraglomerular



INFEÇÃO URINÁRIA

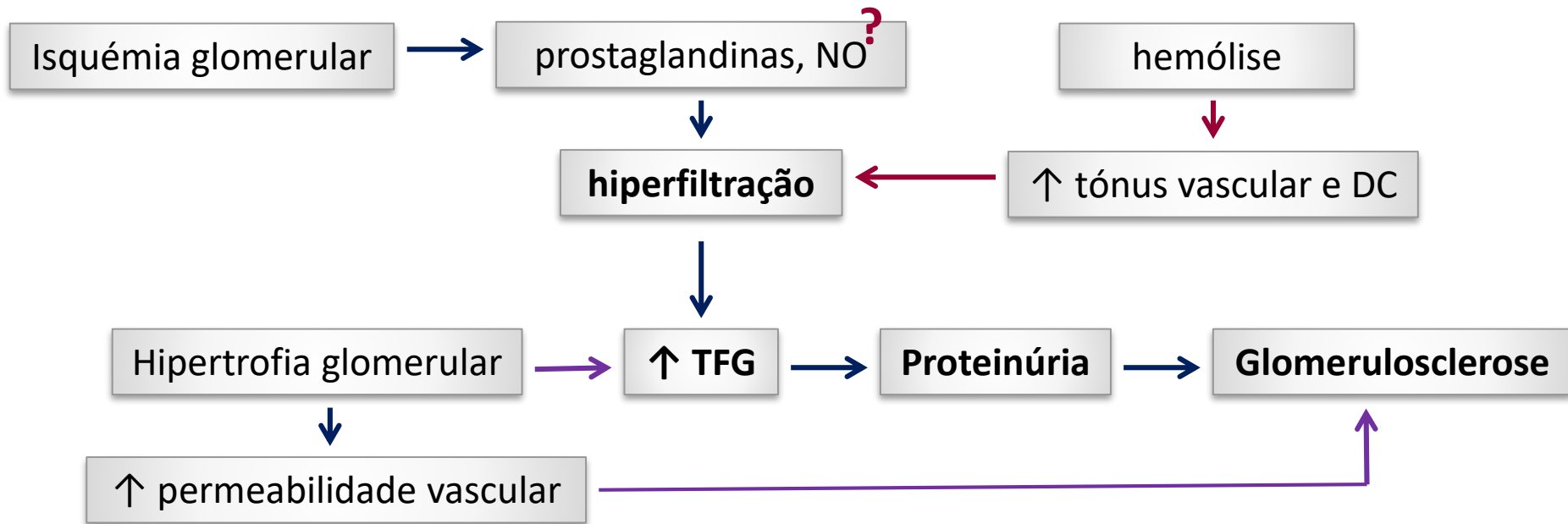
- Auto-esplenectomia → alteração na capacidade de opsonização



Predisposição para infecções por microrganismos capsulados, incluindo ITU.

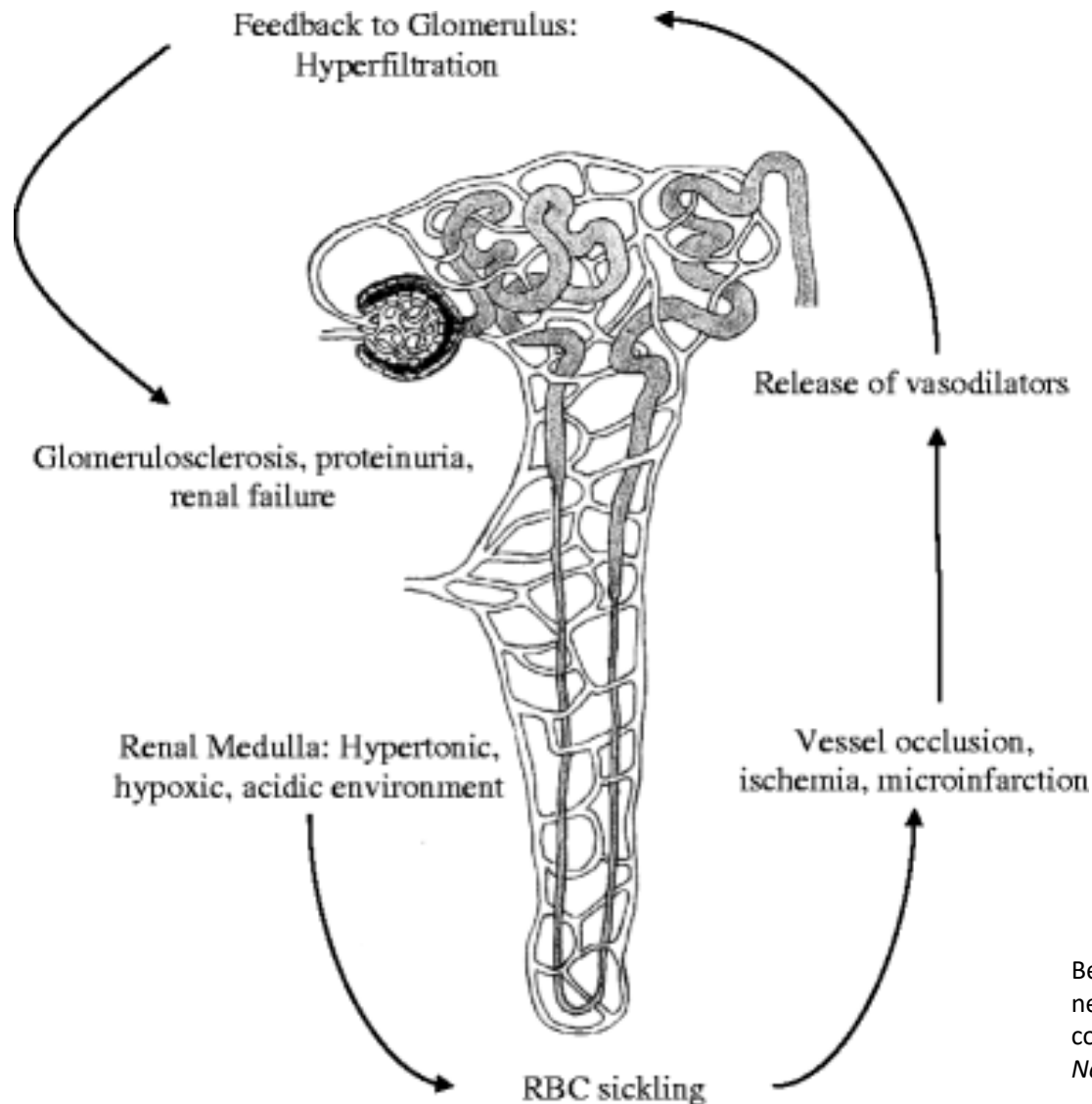
- A necrose papilar constitui um factor adicional predisponente.
- Tal como as outras infeções, uma ITU pode precipitar crise vasclusiva.

ALTERAÇÕES GLOMERULARES



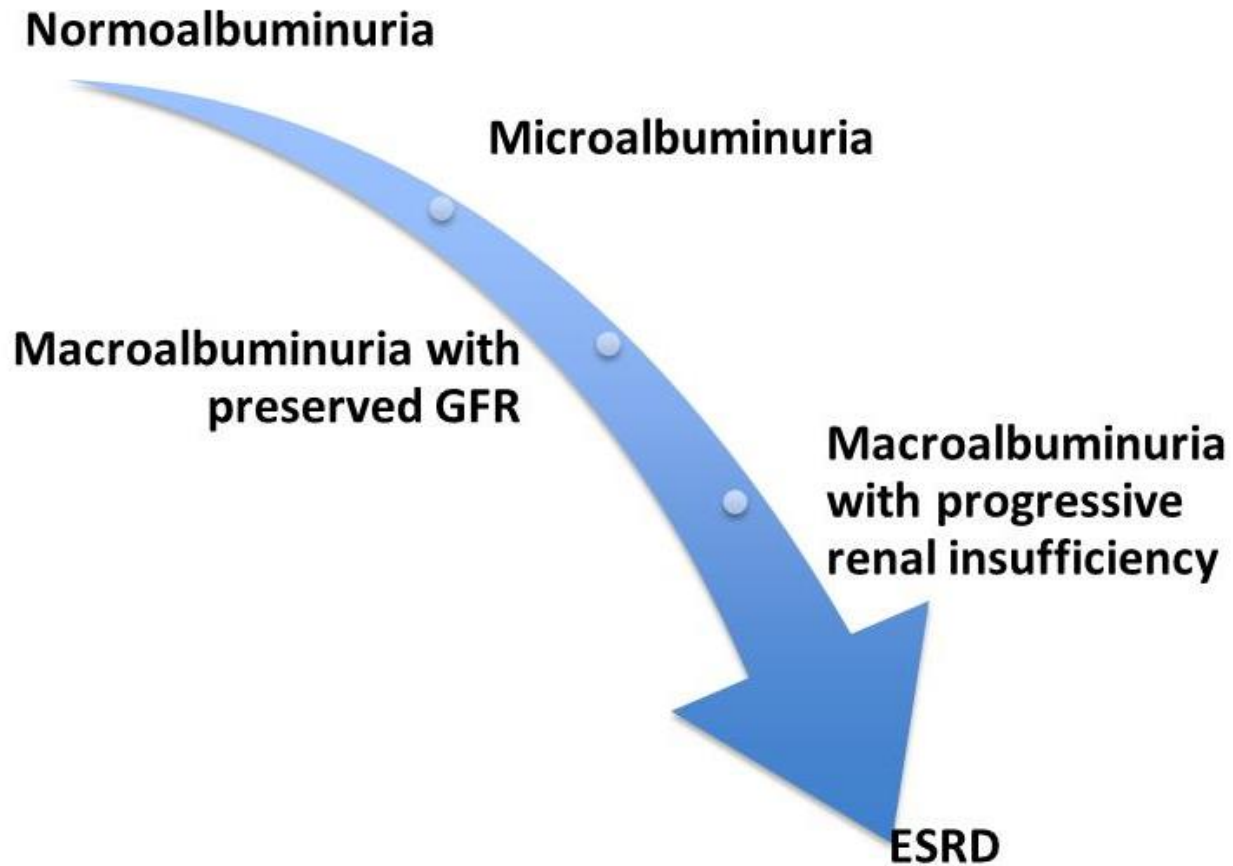
- Contudo... Hiperfiltração, hipertrofia glomerular e FSGS não são necessariamente sequenciais ou causais, podendo haver outros factores envolvidos!
 - TFG aumentada na infância
 - Normal/aumentada na adolescência.
 - ↓ progressivamente a partir dos 30-40 anos
- Isquemia glomerular continuada → ↑ glomerulosclerose → TFG vai decaindo.

ALT. GLOMERULARES/PROTEINÚRIA



Becker AM. Sickle cell nephropathy: Challenging the conventional wisdom. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26:2099–2109.

PROTEINÚRIA



Guasch A *et al.* Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2228–2235.

PROTEINÚRIA

- Microalbuminúria: marcador muito sensível da lesão glomerular na DCF.
- 2-18 anos: prevalência da microalbuminúria = 26.5%.
- 10-18 anos: prevalência = 46%

Idade mais elevada – aumenta frequência de microalbuminúria.

- Evolução para proteinúria, que poderá atingir a faixa nefrótica.
- 2-21 anos: prevalência de proteinúria = 6.2%
- Pré-HTA e HTA independentemente associadas com a microalbuminúria.
- Papel da gravidade da anemia, hemólise e reticulocitose??

DOENÇA RENAL CRÔNICA

- Idade mediana de entrada em DRC: 23.1 anos.
- DCF corresponde a <1% de todos os novos casos de DRC estadio 5 nos EUA.
- 5-18% dos doentes com ACF desenvolvem DRC estadio 5.
- American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, 1989-1995: apenas 0.5% dos doentes em DRC-5 e 0.2% dos transplantados tinham DCF.
- Fatores relacionados com evolução para DRC:
 - Gravidade da anemia;
 - Níveis de HbF;
 - Presença HTA;
 - Gravidade da proteinúria;
 - Hematúria microscópica
 - Fatores raciais
- Sobrevivência após o diagnóstico de IRC: 4 anos.

CARCINOMA MEDULAR RENAL

- Muito mais comum nos **portadores** que na DCF.
- **Homens**, raça negra, **2ª década de vida**.
- **Macrohematúria, dor no flanco e ITU**.
- Perda ponderal inexplicada e massa abdominal.
- Predomínio no rim direito.
- Hipoxia crónica → neovascularização desregulada → carcinoma medular.
- Habitualmente já metastizada na altura do diagnóstico.
- Sobrevida após o diagnóstico é normalmente <6-12 meses.
- **Doentes com DCF ou portadores com hematúria → excluir CMR!!**



DIAGNÓSTICO/VIGILÂNCIA

- Início: **5** anos? **7** anos? **10** anos?

- Determinação da **TA** em todas as consultas

NHLBI's - The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents

2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents

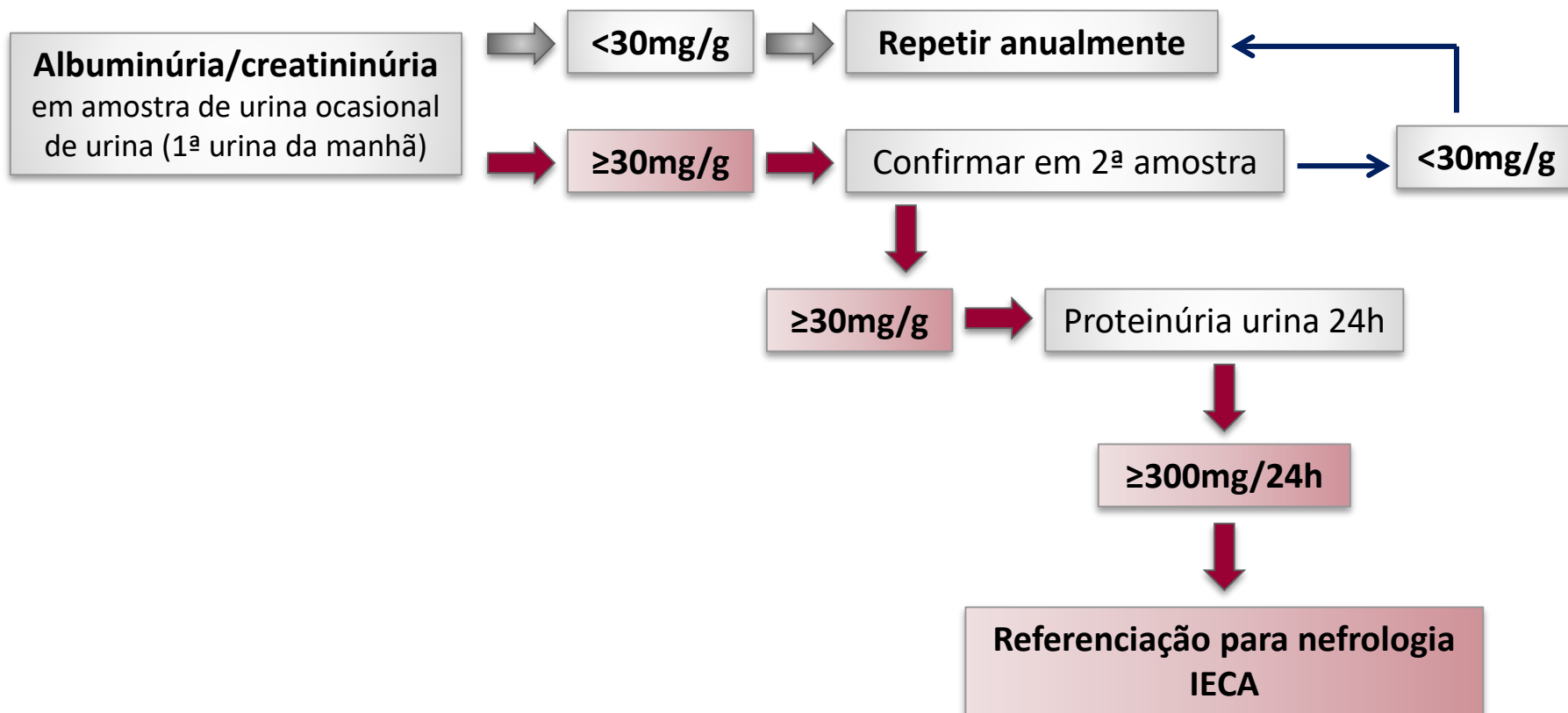
Cada 4-6 meses:

- **Creatinina sérica** (com determinação da **TFGe**) .
- **Urina II** → detecção de hematúria, alterações da densidade

Anualmente:

- **Albuminúria/creatininúria**

DIAGNÓSTICO/VIGILÂNCIA



DIAGNÓSTICO/VIGILÂNCIA

EXAMES IMAGIOLÓGICOS

- **Ecografia renal** → periodicidade?
- **TC** se hematúria para exclusão de carcinoma medular renal
(NOTA: risco de nefropatia pelo contraste é igual ao da população geral).

TRATAMENTO – complicações agudas

HEMATÚRIA

- **Repouso no leito** (para evitar destacamento dos coágulos sanguíneos);
- Manutenção de débito urinário elevado (4L/1.73m²/dia) → fluidoterapia (fluidos hipotónicos) + eventualmente diuréticos (tiazidas)
- Se massiva: poderá ser necessário **CE**.
- **Se grave e refratária:**
 - HU oral em dose elevada + Vitamina C
 - Vasopressina.
 - Ácido aminocapróico (risco de coágulos sanguíneos → obstrução)
 - Angiografia + embolização
 - Nefrectomia – não recomendada!!! Hemorragia pode recorrer no rim contralateral

TRATAMENTO – complicações agudas

LESÃO RENAL AGUDA

- Monitorizar função renal diariamente: creatinina, TA e balanço hídrico.
- Evitar potenciais nefrotóxicos (fármacos, contraste).
- Avaliar todas as possíveis etiologias da LRA
- Não fazer transfusão de CE com o objetivo de tratar a LRA.
- Suspender IECA
- Se alterações não controláveis com terapêutica conservadora → diálise

ALTERAÇÕES TUBULARES

- Habitualmente não é necessário tratamento específico.
- Importante a prevenção:
 - Reforço hídrico em situações que predispõem a desidratação
 - Evitar prescrição de soros hipertónicos (reabsorção de sódio aumentada)
 - Cuidado com tiazidas – risco de hiperiuricémia
 - Cuidado com IECA – risco de hipercaliémia

TRATAMENTO – complicações crônicas

PROTEINÚRIA

- **Adulto** – Se proteinúria persistente sem outra causa aparente, iniciar **IECA**, mesmo se TA normal. **Criança** – consultar nefrologista.
- **IECA**: risco de hipercaliémia → monitorizar níveis de K^+ e eventualmente suspender o TTO durante as crises hemolíticas.
- **Hidroxycarbamida**: reduz a proteinúria; associada com melhoria da capacidade de concentração urinária e menor hiperfiltração. Mas... Outros estudos não confirmam estes dados...

HTA

- **IECA**
- Se insuficiente: juntar outro agente que não diurético (depleção de volume → CVO)

TRATAMENTO – complicações crônicas

ANEMIA

- Objetivo: **Hb <10 g/dL** (6-9) e **Htc <30%** (para não aumentar risco de CVO).
- Valores mais baixos que o pretendido para os doentes IRC de outra etiologia.
- **Evitar aumento de Htc >1-2% por semana.**
- **Eritropoietina/darbepoietina:** poderão ser necessárias doses mais elevadas nos doentes sob terapêutica com hidroxycarbamida.

DRC

- **Terapêutica conservadora.**
- Se necessário, deverá ser usada **terapêutica de substituição renal** (HD, DP e TxT).
- **Transplante renal:** melhora sobrevida; melhora a anemia e a qualidade de vida.
 - Múltiplas transfusões → formação de Ac → dificuldade em encontrar dador compatível
 - Auto-esplenectomia → imunossupressão → taxas mais elevadas de infeção
 - Maior risco de trombose de enxerto e de trombose venosa profunda (pela vasoclusão)

NECESSIDADE DE MAIS ESTUDOS...

- Papel das PG e NO no desenvolvimento da nefropatia da DCF na criança.
- Diferenças entre os diferentes haplotipos.
- Factores que poderão estar implicados na gravidade da nefropatia.
 - Gravidade da anemia?
 - Reticulocitose?
 - Nº/gravidade de crises vasclusivas?
 - ...
- Papel da hidroxycarbamida.

IDEIAS-CHAVE



- ACF – espectro de alterações renais muito variado.

Criança



Adolescente



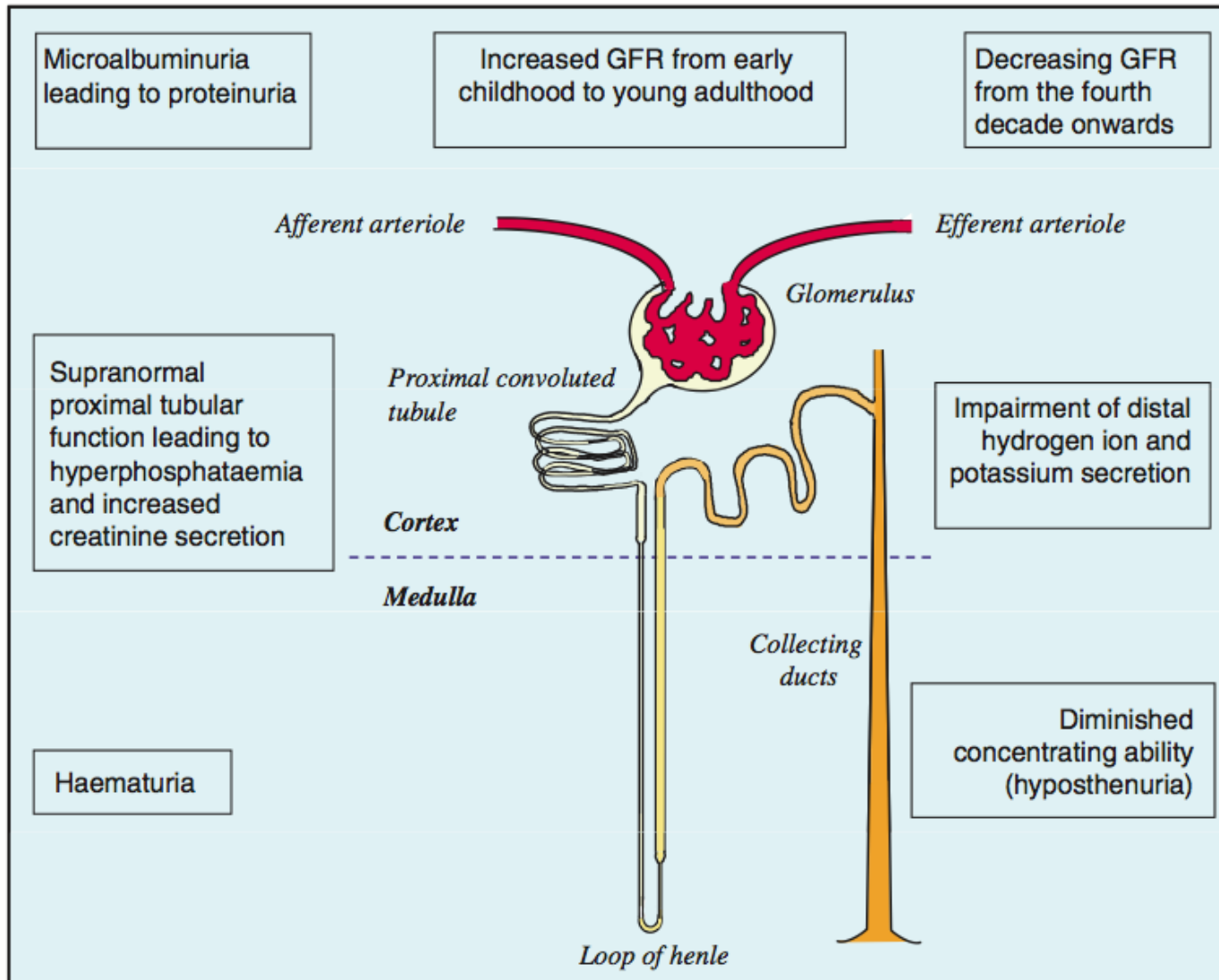
Adulto

- Alterações minor
- Isostenúria – poliúria, enurese
- TFG aumentada
- Fórmula de Schwartz pode sobrevalorizar TFG
- Microalbuminúria
- Fundamental a prevenção e vigilância (hidratação, evitar nefrotóxicos,...)
- Idade de início do rastreio não consensual

- Alterações mais evidentes
- TFG aumentada
- Necrose papilar mais frequente → hematória
- Hematória ↔ CMR
- Microalbuminúria mais frequente → proteinúria
- IECA

- Proteinúria
- Cicatrizes renais
- Diminuição da TFG
- IRC
 - Terapêutica conservadora
 - Terapêutica substitutiva

IDEIAS-CHAVE



Sharpe CC, Thein SL.
Sickle cell nephropathy –
a practical approach. *Br J
Haematol.* 2011; 155(3):
287-297.

IDEIAS-CHAVE



- Atenção à nefrite intersticial por abuso de analgésicos.
- IECA devem ser usados para tratamento da proteinúria, mesmo se TA normal. Contudo...
 - Podem provocar hipotensão
 - Risco de hipercalemiemia, sobretudo em situações de hemólise
 - Suspende em situações de desidratação, CVO,...
- Adolescentes do sexo masculino, com macrohematúria, sobretudo se HbAS: excluir carcinoma medular renal.
- LRA: pouco comum durante as crises vasclusivas.
Excluir todas as possíveis causas (pré-renais, renais, pós-renais).
- Papel da hidroxycarbamida na progressão da doença renal.

BIBLIOGRAFIA

- Medscape - Renal Manifestations of Sickle Cell Disease; Edgar V Lerma; UPDATE: 16/8/2014
- Lerma EV. Renal manifestations of sickle cell disease. Uptodate Literature review : Sep 2016. | This topic last updated: Mar 30, 2016.
- Alhwiesh A; An Update on Sickle Cell Nephropathy; Saudi J Kidney Dis Transpl 2014;25(2):249-265
- Sharpe CC, Thein SL. Sickle cell nephropathy – a practical approach. *Br J Haematol*. 2011; 155(3): 287-297.
- Becker AM. Sickle cell nephropathy: Challenging the conventional wisdom. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:2099–2109
- Abbott KC, Hypolite IO, Agodoa LY. Sickle cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol*. 2002 Jul. 58(1):9-15.
- Scheinman JI. Pediatric Nephrology. In: Holliday M, Barratt TM, Avner ED. Sickle cell nephropathy. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994:908:
- Powars DR et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med* 1991; 115:614.
- Powars DR et al. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:363
- Saborio P, Scheinman JI. Disease of the month - Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:187
- Gurkan Set al. Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2123.
- Becton LJ, Kalpatthi RV, Rackoff E, et al. Pre- valence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1505-11.
- Silva Junior GB, Vieira AP, Couto Bem AX, Alves MP, Meneses GC, Martins AM, et al. Proteinuria in adults with sickle-cell disease: the role of hydroxycarbamide(hydroxyurea) as a protective agent. *Int J Clin Pharm*. 2014 Aug. 36(4):766-70Previous
- Alvarez O et al. Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct. 59(4):668-74.
- Aygun B et al. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2013; 88:116.
- Lowe LH, Isuani BH, Heller RM, et al. Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond. *Radiographics* 2000;20:1585-603.
- Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Hematol* 2003; 120:177-86
- Pandya KK, Koshy M, Brown N, Presman D. Renal papillary necrosis in sickle cell hemo- globinopathies. *J Urol* 1976;115:497-501.
- Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease - Expert Panel Report, 2014: Guide to Recommendations National Heart Lung and Blood Institute expert panel