



Insuficiência renal de evolução silenciosa

Sara Diogo Santos¹, Marta Aguiar², Erica Mendonça³, Margarida Almeida³

1 - Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar de Caldas da Rainha

2 - Serviço de Pediatria. Hospital de S. Francisco Xavier. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

3 - Unidade de Nefrologia Pediátrica. Clínica Pediátrica Universitária. Hospital de Santa Maria. Lisboa

Resumo

A nefronoftis é uma entidade clínico-patológica hereditária recessiva que se enquadra num complexo clínico designado por nefronoftis/doença quística medular e se caracteriza por nefropatia tubulo-intersticial crónica e progressiva que conduz sempre a insuficiência renal crónica terminal.

Descreve-se o caso de uma adolescente de 12 anos de idade com agudização de insuficiência renal crónica de evolução silenciosa, com sintomatologia inicial inespecífica, não valorizada de poliúria e polidipsia, a que se associou anemia e retenção azotada graves, com rins de dimensões reduzidas e com perda da normal diferenciação cortico-medular.

Salienta-se a inespecificidade das manifestações clínicas iniciais com progressão inevitável para insuficiência renal crónica terminal da nefronoftis juvenil, sendo fundamental um elevado índice de suspeição diagnóstica desta identidade patológica.

Palavras-chave: nefronoftis juvenil, insuficiência renal crónica, genética.

Acta Pediatr Port 2007;38(3):114-6

Renal failure silently progressive

Abstract

Nephronophthisis describes a recessively inherited clinicopathological entity that leads invariably to chronic renal failure, as a result of a chronic sclerosing tubulointerstitial nephropathy.

A 12 years old girl with acute exacerbation of an insidious chronic renal failure is reported. Polyuria and polydipsia were the earliest symptoms, although the situation was not recognized until severe anemia and endstage renal failure developed. Kidneys were moderately reduced with loss of cortico-medullary differentiation.

This report shows the relevance of a high level of suspicion in the diagnosis of juvenile nephronophthisis, due to the unsp-

cific clinic manifestations and the inexorable deterioration to end-stage renal failure.

Key-words: juvenile nephronophthisis; renal failure, chronic; genetics.

Acta Pediatr Port 2007;38(3):114-6

Introdução

A nefronoftis juvenil enquadra-se no complexo nefronoftis/doença quística medular. É uma entidade clínico-patológica hereditária caracterizada por nefropatia tubulo-intersticial crónica que conduz inevitavelmente a insuficiência renal crónica (IRC) terminal¹. É a causa genética mais frequente de IRC nas primeiras duas décadas de vida, sendo responsável por 2 a 10% dos casos de IRC em adultos jovens na Europa¹⁻³.

Na nefronoftis juvenil existe um defeito na síntese de nefrocistina, uma proteína de função ainda pouco conhecida que actua a nível da interacção entre as células tubulares^{1,4}. A alteração da função tubular é responsável pela redução da capacidade da concentração urinária¹. A tríade histológica, apesar de característica desta situação, não é patognomónica, consistindo na desintegração da membrana basal tubular, atrofia tubular e formação de microquistos com infiltração celular intersticial e fibrose^{1-2,5}.

A nefronoftis transmite-se de forma autossómica recessiva, tem início na infância, e a IRC terminal estabelece-se antes dos 25 anos de idade. A doença quística medular renal, de transmissão autossómica dominante, conduz a IRC na idade adulta^{1-2,4-5}.

Descrevem-se quatro tipos de nefronoftis¹ definidos pela idade em que se estabelece a IRC, pelos defeitos genético em diferentes *locus* cromossómicos e pela presença de manifestações extra-renais (Quadro I). O diagnóstico definitivo de nefronoftis pode ser efectuado por genética molecular^{1,4-5}.

A nefronoftis juvenil caracteriza-se por uma evolução silenciosa e insidiosa, com sintomatologia inespecífica e frequen-

Recebido: 16.08.2006

Aceite: 23.05.2007

Correspondência:

Sara Diogo Santos
Rua Francisco Gomes Avelar, nº 5 R/C
2500-811 Caldas da Rainha
saradsantos@sapo.pt

Quadro I – Tipos de nefronoftisis (adaptado de Hildebrandt F ¹).

Nefronoftisis	Cromossoma afectado	Idade de aparecimento de IRCT	Manifestações extra-renais
Tipo 1 ou Juvenil*	Cromossoma 2	12 -15 anos	Apraxia oculo-motora Síndrome de Senior-Loken – retinite pigmentar Fibrose hepática congénita Alterações esqueléticas Síndrome de Joubert
Tipo 2 ou Infantil	Cromossoma 9	< 3 anos	Não tem
Tipo 3 ou Adolescente	Cromossoma 3	19 anos	Síndrome de Senior-Loken
Tipo 4	Cromossoma 1	20 anos	Síndrome de Cogan

IRCT - Insuficiência Renal Crónica Terminal; * - Tipo de nefronoftisis mais frequente.

temente não valorizada de poliúria e polidipsia em mais de 80% dos casos, podendo expressar-se por nictúria ou enurese nocturna secundária ^{1-2,5}. Geralmente, o diagnóstico é tardio, efectuado numa fase avançada da IRC com anemia grave, associando-se a um risco acrescido de morte súbita por alterações do equilíbrio hidroelectrolítico ¹⁻², geralmente concomitante com intercorrências clínicas minor.

O padrão ecográfico da nefronoftisis traduz-se por rins de dimensões normais ou moderadamente diminuídas, com perda da diferenciação cortico-medular e presença de microquistos em 70% dos casos ^{1,5}. Os quistos, em número variável, localizam-se preferencialmente na junção corticomedular, aparecem tardiamente, não existem noutros órgãos e não são relevantes para a progressão da doença ¹⁻².

Caso Clínico

Adolescente do sexo feminino, 12 anos de idade, primeira filha de pais jovens não consanguíneos, saudáveis; irmã de nove anos, saudável; sem antecedentes familiares ou história de doenças renais relevantes. Antecedentes pessoais irrelevantes, com desenvolvimento estatura-ponderal e psico-motor adequado, com peso e estatura entre o p₅₀₋₇₅ e estadio pubertário IV de Tanner.

Referência a quadro insidioso e não valorizado de poliúria com nictúria e polidipsia, associado a cansaço fácil e queixas álgicas nos membros inferiores, com início aos seis anos de idade. Duas semanas antes do internamento iniciou-se quadro de anorexia e astenia a que se associaram cefaleias, vômitos alimentares e parastésias, pelo que recorreu ao hospital da sua área de residência.

Na admissão, apresentava palidez cutâneo-mucosa, edema palpebral e dos membros inferiores, aumento ponderal de 5 kg e hipertensão arterial moderada, sem sinais de sobrecarga cardíaca ou pulmonar.

A avaliação laboratorial revelou anemia normocrómica e normocítica hipogenerativa (hemoglobina=6,4 g/dl) e retenção azotada graves (ureia=358 mg/dl, creatinina=20,1 mg/dl), sem alterações electrolíticas; urina II: densidade=1010, hematúria microscópica (+), proteinúria (+++), glicosúria (+). A

ecografia renal e vesical mostrou rins de dimensões reduzidas de diâmetro bipolar inferior a <-2SD, ausência de diferenciação cortico-medular e um pequeno quisto isolado no pólo inferior do rim esquerdo.

Transferida para um Hospital Universitário de nível III pela necessidade de iniciar terapêutica de substituição renal. Clinicamente salientava-se o estado geral globalmente conservado e a relativa boa tolerância do quadro clínico. A caracterização laboratorial revelou acidose metabólica (pH=7,12; bicarbonato=11,4 mmol/l), hipocalcémia grave (cálcio total=3,5 mg/dl e cálcio ionizado=0,65 mg/dl), hiperfosfatémia (11 mg/dl) e hiperparatiroidismo (PTH=919,7 pg/ml, valor doze vezes superior ao normal); proteínas totais e albumina discretamente reduzidas com função hepática normal. A radiografia torácica não revelou sinais de estase pulmonar.

Iniciou terapêutica de substituição renal com diálise peritoneal, eritropoetina, correcção das alterações do equilíbrio fosfocálcico e ácido-base, e controle da hipertensão arterial com bloqueadores dos canais de cálcio.

A ecografia renal e vesical confirmou a presença de rins pequenos com ausência de diferenciação cortico-medular; a ecografia abdominal foi normal. O estudo imunológico e as serologias virais foram negativos. Ecocardiograficamente detectou-se hipertrofia do ventrículo esquerdo com função sistólica normal. A fundoscopia mostrou retinopatia hipertensiva e ausência de retinite pigmentar.

Verificou-se regressão progressiva do edema e normalização da pressão arterial (necessitando inicialmente de dois anti-hipertensores, mas após correcção da sobrecarga hídrica sem qualquer terapêutica antihipertensora). O débito urinário esteve sempre mantido. Teve alta hospitalar mantendo programa de diálise peritoneal nocturna em cicladora automatizada, e em lista activa para acesso a transplante renal.

Colocado o diagnóstico clínico provável de nefronoftisis juvenil, aguarda confirmação diagnóstica por genética molecular. Recentemente foi submetida a transplante renal.

O estudo ecográfico e laboratorial da irmã não revelou alterações, nomeadamente defeito de concentração urinária.

Discussão

As manifestações iniciais da nefronoftis juvenil caracterizam-se por poliúria e polidipsia frequentemente pouco valorizadas. Com a evolução da doença, estabelece-se IRC progressiva, sem sintomas específicos, geralmente acompanhada de anemia grave. Habitualmente cursa sem proteinúria, hematuria, hipertensão arterial, edema ou história de infecções urinárias^{1,2}. O único defeito que se pode detectar precocemente é um défice da capacidade de concentração urinária, quando surge a suspeita desta identidade.

Este caso ilustra a inespecificidade das manifestações iniciais e a progressão lenta e relativamente silenciosa para um quadro de IRC terminal, com anemia, retenção azotada e alteração do metabolismo fosfo-cálcico e ácido-base graves. A hipertensão arterial moderada e o edema, não sendo típicos da nefronoftis juvenil, relacionam-se com a sobrecarga hídrica (hipervolemia) da insuficiência renal terminal. As alterações cardiológicas e oftalmológicas pressupõem a existência de hipertensão arterial mantida. Apesar da gravidade da anemia, do grau de retenção azotada e hipocalcémia, a situação era bem tolerada, o que se relaciona com a instalação lenta e progressiva da insuficiência renal.

O diagnóstico diferencial inclui outras nefropatias intersticiais, como pielonefrite crónica e toxicidade farmacológica, excluídas pela inexistência de história de infecções urinárias ou ingestão frequente de fármacos^{1,5}. A doença renal poliquística autossómica recessiva, que pode evoluir com presença de microquistos renais e por vezes associada a doença hepática, possui características ecográficas diferentes (rins aumentados de volume) e cursa com hipertensão arterial geralmente grave.

O diagnóstico definitivo da nefronoftis juvenil estabelece-se por genética molecular^{1,2,5}. Contudo, se inconclusivo, baseia-se na clínica, imagens ecográficas e, eventualmente, na biópsia renal³. A histologia apesar de característica não é patognomónica, e numa fase avançada de IRC é geralmente inconclusiva pela esclerose e fibrose estabelecidas.

A transplantação renal é a terapêutica de substituição da função renal de eleição na IRC terminal em pediatria, principalmente em doenças em que não ocorre recorrência no enxerto como é o caso da nefronoftis juvenil¹.

Conclusão

A insuficiência renal crónica terminal estabelecida antes dos 20 anos de idade, com clínica insidiosa e inespecífica, associada a anemia e retenção azotada graves, com evidência de rins de dimensões moderadamente reduzidas com perda da diferenciação cortico-medular, é sugestiva da nefronoftis juvenil. Este caso ilustra a necessidade de um elevado índice de suspeição diagnóstica, dada a inespecificidade clínica, nomeadamente com poliúria e polidipsia, que pode expressar-se por enurese nocturna secundária, e anemia normocrómica normocítica, que na fase inicial da doença é desproporcionada com o grau de insuficiência renal. O diagnóstico atempado, embora não evite a progressão inevitável da doença, permite minimizar as suas consequências, melhorar a qualidade de vida e realizar o diagnóstico precoce nos familiares.

Referências

- Hildebrandt F. Nephronophthisis – Medullary cystic kidney disease. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Cleveland: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; pp665–70.
- Grantham J, Winklhofer F. Cystic diseases of the kidney. In: Brenner B, Rector F, eds. *Brenner & Rector's The Kidney*. 7th ed. Boston: W. B. Saunders Company, 2003; pp1759–63.
- Saunier S, Salomon R, Antignac C. Nephronophthisis. *Curr Opin Genet Dev*, 2005;15:324–31.
- Hildebrandt F, Otto E. Molecular genetics of nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2000;11:1753–61.
- Hildebrandt F, Rusnac F. Nephronophthisis and related diseases. In: European Society for Paediatric Nephrology, eds. *ESPN Handbook*. France: Novartis Pharma AG, 2002; pp201–7.