

Lesão Renal na Doença Inflamatória Intestinal: Revisão da Literatura a Propósito de um Caso Clínico

Renal Injury in Inflammatory Bowel Disease: Case Report and Review of the Literature

Sofia Deuchande¹, Ana SC Fernandes², Margarida Almeida²

1. Unidade de Pediatria, Departamento da Mulher e da Criança, Hospital de Cascais, Dr. José de Almeida, Cascais, Portugal
2. Unidade de Nefrologia e Transplantação Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2016;47:147-54

Resumo

A doença inflamatória intestinal poderá complicar-se de lesão renal e urológica, como manifestação extraintestinal ou consequência do tratamento (anti-inflamatório e/ou imunossupressor). Estas lesões são raras em idade pediátrica, constituindo situações desafiantes no diagnóstico e na abordagem terapêutica. Relata-se o caso de um adolescente com doença inflamatória intestinal complicada com doença renal crónica. Salienta-se a inespecificidade das manifestações clínicas de doença renal, que passam despercebidas no contexto de doença inflamatória intestinal, sendo a deterioração da função renal frequentemente subestimada. São revistas as várias formas de lesão renal na doença inflamatória intestinal, nomeadamente as complicações diretamente decorrentes – nefrolitíase, doença túbulo-intersticial, glomerulonefrite e amiloidose renal; os fármacos mais frequentemente associados a lesão renal, como o ácido 5-aminosalicílico e a ciclosporina. Finalmente, referem-se orientações para diagnóstico e tratamento da lesão renal, salientando a importância dos marcadores da função renal utilizados no contexto de doença inflamatória intestinal.

Palavras-chave: Nefropatias/etiologia; Amiloidose; Doenças Inflamatórias Intestinais/complicações; Glomerulonefrite; Nefrite Intersticial; Nefrolitíase; Criança

Abstract

Inflammatory bowel disease may be complicated by kidney and urinary tract disease, as an extraintestinal manifestation or as a consequence of treatment (anti-inflammatory and/ or immunosuppressive). These complications are rare in children, and constitute diagnostic and therapeutic challenges. We report the case of a teenager with inflammatory bowel disease complicated with chronic kidney disease. Clinical manifestations of kidney disease are nonspecific and can go unnoticed in the context of inflammatory bowel disease, deterioration of renal function often being underestimated.

We review the various forms of renal injury associated with inflammatory bowel disease: complications arising directly from inflammatory bowel disease (nephrolithiasis, tubulointerstitial disease, glomerulonephritis and renal amyloidosis), and the drugs most often associated with renal injury, such as 5-aminosalicylic acid and cyclosporine. Finally, we present guidelines for the diagnosis and treatment of kidney disease, stressing the importance of renal function markers in the context of inflammatory bowel disease.

Keywords: Kidney Diseases/etiologia; Amyloidosis; Glomerulonephritis; Inflammatory Bowel Diseases/complications; Nephritis, Interstitial; Nephrolithiasis; Child

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII), que inclui a doença de Crohn (DC), colite ulcerosa (CU) e formas indeterminadas, corresponde a um grupo de patologias crónicas com manifestações clínicas resultantes da inflamação crónica do trato gastrointestinal. Em 6-47% dos casos podem ocorrer manifestações extraintestinais.¹ A lesão renal e urológica pode surgir entre estas (4-23% dos doentes com DII), como complicação direta da doença ou como efeito secundário da terapêutica instituída.¹ Este trabalho visa rever as várias formas de lesão renal na DII, incluindo a abordagem diagnóstica e terapêutica, a propósito de um caso clínico.

Relato de caso

Rapaz de 13 anos, caucasiano, com antecedentes pessoais irrelevantes, foi referenciado para a consulta de gastroenterologia pediátrica por quadro de diarreia por vezes com sangue vivo, dor abdominal nos quadrantes inferiores, perda ponderal de 2 kg e astenia com um mês de evolução. Realizou endoscopia digestiva alta e colonoscopia, que revelaram aspetos compatíveis com DII. Iniciou dieta semi-elementar, mesalazina e prednisolona

durante dois meses, associando depois a azatioprina, com posterior interrupção da corticoterapia. Manteve tratamento com mesalazina e azatioprina durante 15 meses, passando depois a monoterapia com azatioprina e a dieta semi-elementar. Verificou-se remissão do quadro clínico cerca de três meses após início do tratamento, sem recorrência da sintomatologia sistémica ou intestinal.

Na avaliação laboratorial efetuada nove meses após o diagnóstico o valor sérico da creatinina era 1,01 mg/dL, com débito filtrado glomerular calculado (DFGc) de 86 mL/min/1,73 m² (K = 0,5).

Por acne nodulo-quístico exuberante da face e tronco, foi medicado com isotretinoína oral, que manteve durante seis meses. Nessa altura (segundo ano de evolução da DII), cerca de cinco meses após descontinuação da mesalazina e em aparente estabilidade clínica, detetaram-se, na avaliação analítica efetuada, alterações da função renal: ureia 83 mg/dL e creatinina 2,1 mg/dL, DFGc 40,9 mL/min/1,73 m² (K = 0,5), relação proteinúria / creatinúria (mg/mg) = 0,4, leucocitúria 125 células/μL, β2-microglobulina urinária 7,33 mg/L (valor normal 0,03-0,1 mg/L), ausência de hematuria e eosinófilos na urina e sem outras alterações tubulares (glicosúria, fosfatúria, bicarbonatúria). Não tinha hipertensão arterial (HTA), anemia, alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base, nem do metabolismo fosfo-cálcico. A ecografia renovesical era normal; a pesquisa de anticorpos antinucleares, anti-citoplasmáticos, anticorpos anti-DNA de dupla cadeia (anti-dsDNA), anti-mieloperoxidase (p-ANCA), anti-proteinase 3 (c-ANCA) e anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) foi negativa e o estudo do complemento normal. As serologias para citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, parvovírus, varicela-zoster e *Mycoplasma pneumoniae* foram apenas positivas para imunoglobulina (Ig) G (negativas para IgM) e serologia negativa para toxoplasmose.

A terapêutica com isotretinoína foi interrompida e foi realizada biópsia que revelou “40 glomérulos, 50% dos glomérulos globalmente esclerosados e nos restantes alguns crescentes fibrosos, espessamento fibroso da cápsula de Bowman, sem alteração das membranas basais dos capilares glomerulares, nem outras alterações vasculares. Intenso infiltrado inflamatório intersticial por linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos com permeação do epitélio tubular, achados compatíveis com glomerulopatia esclerosante de etiologia não classificável e intensa nefrite tubulo-intersticial crónica agudizada (sem depósitos de amiloide)”.

Iniciou corticoterapia, 2 mg/kg/dia, que manteve durante três meses, com redução e suspensão posterior, associada a azatioprina, 50 mg/dia. Verificou-se redução

transitória da creatinemia (mínimo 1,72 mg/dL) com posterior estabilização em 2,3 mg/dL, DFGc 37,3 mL/min/1,73 m² (K = 0,5), cistatina C 1,69 mg/L (valor normal 0,62-1,11 mg/L), mantendo relação proteinúria / creatinúria (mg/mg) = 0,3.

A biópsia renal, realizada seis meses após a primeira, “interessou 12 glomérulos, dois dos quais globalmente esclerosados e hialinizados; intenso infiltrado inflamatório intersticial com predomínio de pequenos linfócitos e plasmócitos, vários eosinófilos; focos de lesão degenerativa e atrofia do epitélio tubular; granuloma de células epitelioides sem necrose, aparentemente em relação com a parede de um túbulo renal (...), achados sugestivos de nefrite tubulo-intersticial, em parte granulomatosa”. Um mês depois desta biópsia, repetiu colonoscopia com biópsia do cólon ascendente e transversal, identificando-se a presença de granulomas epitelioides sem necrose, não relacionados com destruição de criptas, com inflamação crónica ativa e difusa da mucosa.

O estudo da capacidade fagocítica dos neutrófilos e monócitos por citometria de fluxo não revelou anomalias, bem como o teste de libertação de interferão gama (IGRA) e tomografia computadorizada torácica, excluindo as hipóteses de doença granulomatosa crónica e tuberculose.

Três anos após o diagnóstico de DII o doente estava clinicamente assintomático, mantendo uma vida ativa normal, com recuperação ponderal, sem sintomatologia. Analiticamente tinha creatinina 2,01 mg/dL, DFGc 42,7 mL/min/1,73 m² (K = 0,5), cistatina C 1,83 mg/L, ureia 61 mg/dL, velocidade de sedimentação de 35 mm, proteinúria / creatinúria = 0,63, calproctetina fecal 857 μg/g (doença ativa). A dose de azatioprina foi ajustada para 100 mg/dia e manteve suplementação oral com colecalciferol, cálcio e ácido fólico e dieta com reforço calórico. Mantém seguimento regular em consulta de nutrição, gastroenterologia e nefrologia pediátricas.

Revisão

Do ponto de vista fisiopatológico, os mecanismos patogénicos de lesão renal na DII podem dividir-se em dois grupos:

- Complicações diretas da DII:
 - Lesões renais associadas à atividade inflamatória intestinal e consequência dos mesmos mecanismos fisiopatológicos;
 - Disfunção renal associada a maior susceptibilidade genética e fenómenos imunológicos autoimunes (formação de auto-anticorpos por reação cruzada entre proteínas bacterianas intestinais e auto-antígenos renais,² bem como auto-anticorpos imunopatogénicos

específicos partilhados entre o cólon e outros órgãos¹);
 - Complicações metabólicas relacionadas diretamente com a DII (malabsorção, síndrome do intestino curto pós-resseção, sobrecrecimento bacteriano).

- Complicações renais relacionadas com a terapêutica da DII.

A Tabela 1 refere as principais complicações renais associadas à DII. A Tabela 2 indica as principais manifestações urológicas.

1. Manifestações renais da DII

A nefrolitíase tem uma incidência de 12-28% na DII (incidência na população em geral 5%).¹ Acompanha mais frequentemente a DC do que a CU e surge sobretudo em doentes submetidos a cirurgia extensa e com doença ileocólica (afetando 7-17% dos casos). Os principais cálculos envolvidos são os de oxalato de cálcio e os de ácido úrico. Em relação aos cálculos de oxalato, são fatores fisiopatogénicos o aumento da excreção de oxalato urinário causado por aumento da sua absorção intestinal, a diminuição da colonização intestinal por *Oxalobacter formigenes*, a resseção ileal e anastomoses jejuno-colon, sendo rara nos doentes submetidos a colectomia, ileostomia ou jejunostomia.¹ A nutrição parentérica total prolongada também aumenta a síntese de oxalato endógeno. Por fim, a diminuição dos níveis urinários de substâncias anti-litogénicas (magnésio e citrato), a imobilização prolongada e corticoterapia, que favorecem a reabsorção de cálcio ósseo e a redução da sua reabsorção tubular, com aumento da excreção renal de cálcio, propiciam a litíase, nefrocalcinose e mesmo nefrite intersticial, podendo esta conduzir a lesão renal aguda ou doença renal crónica (DRC). Sabe-se que o oxalato pode exercer toxicidade direta sobre as células epiteliais renais, alterando a expressão de genes e função mitocondrial, gerando *stress* oxidativo e ativação de respostas imunes.¹ Relativamente aos cálculos de urato, a hiperuricosúria é favorecida por um pH urinário baixo relacionado com a diarreia crónica e perda de bicarbonato nas fezes.

A nefrite túbulo-intersticial associa-se classicamente à medicação com ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), mas estudos recentes comprovam a associação desta lesão túbulo-intersticial com a atividade inflamatória da DII, sendo reportados casos quer em contexto de DC, quer de CU, inclusivamente em idade pediátrica.^{2,6} Outros fatores potencialmente implicados na fisiopatogénese são a hiperoxalúria entérica, a amiloidose renal e a hipocaliemia devida à diarreia crónica. Esta lesão pode manifestar-se por disfunção tubular proximal com proteinúria tubular, acidose proximal renal e evolução para disfunção glomerular (por eventual esclerose glomerular).¹

Do ponto de vista histológico surge nefrite intersticial com infiltrado mononuclear e eventualmente eosinofílico, com fibrose intersticial de grau variável. Podem surgir também granulomas (nefrite intersticial granulomatosa), agregados de células epitelioides que secretam fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e constituem manifestação de atividade da DII. Esta lesão pode ser refratária à corticoterapia.^{1,5,7-8} Num estudo publicado recentemente, identificaram-se granulomas em dois de nove doentes reportados com nefrite intersticial não associada a toma prévia de 5-ASA, um deles com 16 anos.² A glomerulonefrite (GN) associada à DII é muito rara. Os mecanismos fisiopatológicos ainda são pouco conhecidos, parecendo surgir na fase inicial ou na exacerbação da DII. A DII poderá associar-se a aumento da permeabilidade da mucosa com exposição das células imunitárias a múltiplos antigénios e formação de complexos imunes que, entrando em circulação, se depositam no glomérulo (nomeadamente os complexos IgG4), exacerbando a reação inflamatória glomerular.¹ Parece ocorrer melhoria da função renal neste contexto com a remissão da DII após tratamento médico e/ou cirúrgico (favorecendo a hipótese de que a GN surge como manifestação extraintestinal da DII). As principais formas de apresentação encontradas são nefropatia a IgA, nefropatia a IgM, nefropatia da membrana basal fina,⁹ GN de lesões mínimas, GN membranosa, GN membrano-proliferativa, GN mesangiocapilar, glomeruloesclerose

Tabela 1. Complicações renais na doença inflamatória intestinal¹

Complicações diretas da DII	- Nefrolitíase
	- Alterações túbulo-intersticiais (nefrite intersticial, nefrite intersticial granulomatosa, acidose tubular renal)
	- Glomerulonefrite
	- Amiloidose
Complicações da terapêutica medicamentosa	- Nefrite túbulo-intersticial associada ao 5-ASA
	- Lesão renal da ciclosporina
	- Glomerulonefrite e nefrite lúpica ligadas ao anti-TNF- α

5-ASA - ácido 5-aminosalicílico; anti-TNF- α - anticorpo inibidor do fator de necrose tumoral; DII - doença inflamatória intestinal.

Tabela 2. Complicações urológicas na doença inflamatória intestinal³⁻⁵

- Urolitíase
- Fístulas (entero-vesicais, reto-vesicais, reto-uretrais, ileo-ureterais)
- Uropatia obstrutiva não litíásica
- Complicações cirúrgicas (fístulas, abscessos, infecção, bridas, lesão ureteral, lesão autonómica com retenção urinária ou disfunção sexual)

5-ASA - ácido 5-aminosalicílico; anti-TNF- α - anticorpo inibidor do fator de necrose tumoral; DII - doença inflamatória intestinal.

segmentar focal e GN crescêntica.¹

A amiloidose secundária (tipo AA) tem uma incidência entre 0,3-10,9% na DC e até 0,7% na CU. É muito rara, mas constitui a complicação mais letal levando rapidamente a DRC terminal. É mais frequente no sexo masculino, na ileocolite e parece correlacionar-se com a gravidade da DII, sobretudo na DC.¹ Fragmentos N-terminal AA da proteína amiloide sérica (proteína de reação de fase aguda) depositam-se a nível renal, formando uma estrutura proteica fibrilar. Clinicamente manifesta-se por proteinúria, síndrome nefrótica (quando predominam depósitos glomerulares) ou DRC sem proteinúria significativa (com depósitos de amiloide de predomínio intersticial).¹

2. Complicações medicamentosas renais da DII

A terapêutica com aminosalicilatos (5-ASA) na DII tem um risco de lesão renal clinicamente significativa em 0,2% dos doentes. Os aminosalicilatos são em parte absorvidos a nível gastrointestinal para a circulação, sofrem acetilação hepática e são filtrados a nível do rim, sendo secretados ativamente pelos túbulos proximais renais. Ocorre reabsorção passiva ao longo do nefrônio, levando a concentrações elevadas no córtex e na medula renal. Aqui, os aminosalicilatos inibem a síntese das prostaglandinas (mediadoras vasoativas intrarrenais), levando a hipóxia, desacoplamento da fosforilação oxidativa mitocondrial, diminuição da síntese de gluta-tião, aumentando a suscetibilidade para lesão oxidativa, lesões de isquemia e reperfusão, inflamação crónica e fibrose intersticial, podendo haver também toxicidade tubular direta.

A nefrotoxicidade por mesalazina tem forte predominância no sexo masculino.^{1,10-11}

A principal alteração histológica é a nefrite intersticial e, mais raramente, a GN e síndrome nefrótica (GN de lesões mínimas), surgindo como efeito citotóxico direto (podendo conduzir lesão renal aguda ou crónica) ou como reação de hipersensibilidade sistémica idiossincrática. Os dois efeitos não parecem relacionados com a dose do fármaco, nem com o tempo de exposição. No quadro de reação idiossincrática podem surgir mal-estar,

febre, exantema e eosinofilia; na histologia surge infiltrado mononuclear e eosinofílico.¹

A exposição intrauterina a mesalazina pode levar a agnésia renal e anomalias ureterais.³

Atualmente a ciclosporina raramente é utilizada nestes doentes, sobretudo pelo risco de toxicidade renal. Esta toxicidade é dose-dependente (acima de 5 mg/kg/dia oral ou superior a 4 mg/kg/dia via endovenosa) e não se relaciona com a duração do tratamento.¹ Em dose elevada, associa-se em 6% dos doentes a disfunção renal. A ciclosporina conduz a vasoconstrição arteriolar aferente com diminuição do DFG, possivelmente por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona intrarrenal. As principais lesões histológicas são a fibrose intersticial, nefropatia tubular e alterações arteriolas.¹ A toxicidade pode manifestar-se por HTA.³

Os inibidores ou anticorpos anti-TNF- α , como o infliximab, são utilizados na DII para induzir e manter remissão clínica. Raramente, induzem GN por imunocomplexos *lupus-like* e GN crescêntica associada a complexos de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) em doentes susceptíveis. Possíveis mecanismos para o desenvolvimento desta complicação renal na DII sob tratamento com inibidores do TNF- α são a interação de anticorpos anti-TNF- α com TNF- α no epitélio glomerular ou na membrana linfocitária, induzindo apoptose celular, libertação de antigénios, formação de anticorpos anti-dsDNA, anticorpos anti-nucleares (ANA) e ANCA, induzindo inflamação glomerular.¹

São também potencialmente nefrotóxicos no contexto de DII^{1,11}:

- Enemas de fosfato de sódio (podem precipitar lesão renal aguda por desidratação em doentes susceptíveis);
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINE) como o naproxeno, que pode associar-se a nefrite intersticial;
- Azatioprina, que em tratamentos prolongados já tem sido associada a lesão renal (glomerulopatia colapsante, lesão renal aguda, síndrome nefrótica), através do desenvolvimento de síndrome hemofagocítica.

3. Complicações urológicas da DII

Entre as principais complicações, destacam-se^{1,3}:

- Fístulas entre o trato gastrointestinal e o urinário, que surgem com uma incidência de 1-8%, sendo mais frequentes na doença ileal ou ileocecal. A DC é a terceira causa mais frequente de fístulas entero-vesicais (depois da diverticulite e neoplasia) e a causa mais frequente de fístulas íleo-vesicais. Atinge sobretudo pacientes entre os 40 e os 50 anos e do sexo masculino. Manifesta-se por irritabilidade vesical, disúria, urgência urinária, desconforto supra-púbico, pneumatúria, fecalúria e infeções urinárias recorrentes ou crónicas.
- Cerca de 50-73% das uropatias obstrutivas na DC e 50%

na CU são de etiologia não litiásica, surgindo à direita em 71-100% dos casos. Resulta geralmente de inflamação local, complicação cirúrgica (suturas) ou neoplasia do cólon. Manifesta-se por irritabilidade vesical, pielonefrite, pionefroze ou HTA.

4. Avaliação da função renal e diagnóstico de lesão

No seguimento dos doentes com DII a função renal deve ser monitorizada periodicamente, de forma a detetar precocemente as complicações renais referidas.

Recomenda-se uma ecografia renal e vesical inicial e uma avaliação analítica periódica com:

- Ureia, creatinina, cistatina C sérica, ionograma, cálcio, fósforo, ácido úrico, hormona da paratiroide, albumina, proteínas totais (para diagnóstico precoce de retenção azotada, desequilíbrios eletrolíticos, hiperfosfatemia, hiperuricemia); gasimetria venosa (procurar acidose metabólica hiperclorémica tubular proximal – com hiato aniônico normal);

- Hemograma (eosinofilia, anemia, leucocitose);

- Velocidade de sedimentação e proteína C reativa¹;

- Exame sumário de urina com sedimento urinário (leucocitúria, eosinófilos urinários e baixa densidade urinária na nefrite intersticial; leucocitúria na nefropatia dos 5-ASA, cilindros urinários, hematúria e proteinúria na GN)¹;

- Se suspeita de nefrite túbulo-intersticial devem ser pesquisadas a proteinúria tubular (α 1-microglobulina e β 2-microglobulina urinárias), osmolalidade urinária, glicosúria, fosfatúria, bicarbonatúria, microalbuminúria. Esta avaliação laboratorial deve ser realizada previamente ao início da terapêutica da DII¹⁰ e repetida mensalmente nos primeiros três meses de tratamento com aminosalicilatos, passando depois a trimestralmente durante 12 meses e depois eventualmente a anual.¹ Perante evidência de lesão renal, há indicação para repetir ecografia renal, ponderar biópsia renal para diagnóstico¹⁰ e rever o tratamento da DII.

Relativamente aos marcadores específicos de lesão glomerular e tubular destacam-se:

- Biomarcadores glomerulares

- Cistatina C e creatinina sérica: O aumento progressivo da creatinina sérica é tardio na instalação de disfunção renal (quando o DFG se reduz cerca de 60%) e é influenciado pela idade, sexo, raça, peso, índice massa corporal e atividade física. A cistatina C sérica¹² e urinária, proteína de baixo peso molecular, é um melhor marcador de lesão renal, nem sempre acessível nos laboratórios. É produzida por todas as células nucleadas, a uma taxa de produção constante, independente de inflamação, infeção, doença hepática, dieta, fatores constitucionais. É filtrada pela membrana glomerular e quase inteiramente reabsorvida pelas células tubulares proximais,

ficando praticamente ausente na urina. Correlaciona-se com *clearance* da creatinina e é mais específica do que a creatinina como marcador de lesão renal (glomerular e tubular) e do DFG.¹

- Albumina urinária: Níveis aumentados indicam lesão da barreira glomerular. A sua presença na urina resulta de um equilíbrio entre a filtração glomerular e reabsorção tubular.¹ No contexto de DII, o seu aumento na urina poderá resultar do aumento da permeabilidade da microvasculatura renal em resposta a níveis aumentados de citocinas em circulação.⁹ Na DII a albuminúria é frequente, sugerindo mais uma indicação de inflamação intestinal, do que lesão renal irreversível. A relação dos seus níveis urinários com o nível da atividade da DII é controversa.⁹

- Imunoglobulinas urinárias, particularmente a alteração da *clearance* da IgG4: Estudos recentes apontam-na como indicador sensível de alteração da barreira glomerular. As imunoglobulinas são proteínas produzidas pelos linfócitos B, ocorrendo a eliminação urinária apenas quando existe lesão glomerular.¹

- Biomarcadores da função tubular

- α 1-microglobulina urinária: Vários estudos^{1,12-13} salientam a sua utilidade, níveis urinários elevados sugerem disfunção tubular proximal por nefrite intersticial. Trata-se de uma proteína de baixo peso molecular, de produção hepática, filtrada pela membrana glomerular e reabsorvida pelas células tubulares proximais.

- β 2-microglobulina urinária: Proteína produzida por todas as células que expressam antigénio do complexo maior de histocompatibilidade classe I, filtrada pela membrana glomerular, reabsorvida e destruída a nível tubular proximal, surgindo em muito baixa quantidade na urina. O aumento dos seus níveis urinários sugere lesão tubular, que parece relacionar-se com atividade da DII.¹

- N-acetil- β -D-glicosaminidase (β -NAG) urinária: Enzima lisossómica excretada em baixas quantidades na urina por exocitose tubular proximal (e não por filtração glomerular). É marcador de lesão tubular, embora com provável baixa especificidade, porque também aumenta em situações de lesão da barreira glomerular.¹ É um marcador inferior à β 2-microglobulina urinária.

Os níveis de β -NAG e de β 2-microglobulina aumentados parecem correlacionar-se com aumento da atividade da doença sobretudo na CU, a β 2-microglobulina também na DC.^{1,9}

5. Vigilância e tratamento específicos das complicações renais na DII

Em relação à nefro-urolitíase, para além da ecografia renal e vesical já referida, deve ser realizado o estudo analítico da litíase renal, incluindo os doseamentos uri-

nários de cálcio, fosfato e oxalato. A excreção urinária de oxalato superior a 45 mg/dia favorece a formação de cálculos de oxalato de cálcio. Deve também ser vigiado o pH urinário (pH inferior a 5,5 predispõe a cálculos de ácido úrico).¹ Preconiza-se o aumento da ingestão de água para dois a três litros por dia, o que inibe a cristalização de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e urato. Na presença de cálculos de oxalato de cálcio e nefrocalcinose, recomenda-se dieta com baixo teor de oxalatos e gorduras (ou associar triglicéridos de cadeia média), não fazer restrição de cálcio e, eventualmente, iniciar colestiramina e piridoxina oral.¹ Se recorrente, ponderar alcalinização da urina e suplementação com citrato e magnésio.³ Na presença de cálculos de ácido úrico, a urina deve ser alcalinizada para pH 6-6,5; prevenir recorrência com citrato de potássio 10-20 mEq/dose em duas a três tomas por dia, com monitorização do potássio sérico para evitar hipercaliemia. Se a excreção urinária do ácido úrico estiver aumentada, recomenda-se ingestão proteica controlada e administração de alopurinol (ter em conta que o alopurinol interage com azatioprina e 6-mercaptopurina, aumentando a toxicidade destas).¹ A nefrite intersticial secundária à DII pode evoluir para doença renal crónica. Contrariamente à nefrite associada à mesalazina, nesta a corticoterapia e a terapêutica com imunossuppressores como o infliximab têm resultados pouco animadores.⁷

O tratamento da amiloidose é controverso. A colchicina parece ser eficaz na redução significativa do depósito amiloide, prevenindo a resposta inflamatória neutrofilica. Estudos mais recentes sugerem que inibidores do TNF- α (infliximab) são eficazes na redução dos depósitos, mas não restauram lesão já instalada. São controversos e inconclusivos os resultados de estudos com outros imunossuppressores (azatioprina, metotrexato, ciclosporina), bem como o efeito do tratamento cirúrgico da DII.

Relativamente às várias formas de glomerulonefrite, a abordagem terapêutica é específica, o que está fora do âmbito desta revisão. No entanto, importa salientar que estas manifestações de doença renal na DII, bem como a alteração da função renal consequente, melhoram consideravelmente com a remissão da DII, com o tratamento médico e cirúrgico adequado, reforçando consideravelmente a ideia de que a GN faz parte da constelação de manifestações extraintestinais da própria DII.¹

Em relação às complicações da terapêutica médica da DII, há alguns aspetos importantes a considerar. As lesões renais associadas ao uso de aminosalicilatos obrigam à sua interrupção. As lesões são habitualmente reversíveis com corticoterapia, mas o atraso no diagnóstico pode conduzir a lesão permanente (especialmente

se o diagnóstico de nefrotoxicidade tardar além dos 18 meses).¹⁴ Tal como já referido para a DII em geral, deve realizar-se mensalmente nos primeiros três meses de tratamento, passando a trimestral durante 12 meses, e então eventualmente a anual.^{1,10} Se o doente se mantiver sob corticoterapia, a monitorização deve ser mais estreita, por poder camuflar a lesão renal pelos salicilatos.^{1,10} Em relação ao tratamento das lesões, a corticoterapia ou terapêutica imunossupressora podem melhorar a função renal (prednisolona 2 mg/kg/dia, máximo 60 mg/dia, durante quatro a oito semanas, com desmame nos meses subsequentes se houver melhoria clínica). Se não for eficaz, reconsiderar o diagnóstico etiológico ou associar azatioprina 2 mg/kg/dia.¹⁵

Relativamente à ciclosporina, esta deve ser utilizada em doses inferiores a 5 mg/kg/dia e descontinuada (observando-se melhoria da função renal em cinco a sete dias) ou ajustada em função da creatinina sérica sempre que a mesma aumente mais de 30% do seu valor de base. Deve evitar-se o uso concomitante de outros nefrotóxicos ou a sua iniciação em doentes com disfunção renal prévia.¹

Quanto aos inibidores do TNF- α , perante a evidência de lesão glomerular relacionável, deve ser interrompida a sua administração e instituída terapêutica com outros imunossuppressores (vigiando a melhoria clínica e laboratorial).^{1,11}

Conclusão

A lesão renal associada à DII pode surgir em 4-23% dos doentes.¹ As alterações renais mais frequentemente relacionadas são as associadas a toxicidade farmacológica, como a nefrite túbulo-intersticial associada aos aminosalicilatos, mas a etiologia das manifestações renais nem sempre é clara e tem sido dada cada vez mais atenção à lesão renal como complicação extraintestinal da própria DII.

No caso apresentado, perante a deterioração da função renal associada a achados histológicos de nefrite túbulo-intersticial crónica agudizada após terapêutica prolongada com mesalazina, foi essencial ponderar a hipótese de iatrogenia, que motivou a decisão de não reintroduzir o fármaco e o início de corticoterapia. Por outro lado, havia a considerar os seis meses de tratamento com isotretinoína sistémica, que tem sido raramente associada a toxicidade renal. Modelos experimentais sugerem que, quando administrada em doses baixas, as suas propriedades anti-inflamatórias e anti-proliferativas possam exercer um efeito benéfico na lesão renal aguda.¹⁶ No entanto, a revisão da literatura permite identificar relatos de lesão renal associada a

tratamento com isotretinoína, manifestando-se com dor lombar, retenção azotada, hematúria e proteinúria,¹⁷ síndrome nefrótica¹⁸ ou retenção azotada com presença de eosinófilos na urina.¹⁹ Em todos estes casos relatou-se a normalização da função renal com a interrupção de isotretinoína (e corticoterapia no caso de síndrome nefrótica). Contudo, no caso aqui relatado, o facto de a deterioração da função renal se ter manifestado vários meses após suspensão do tratamento com mesalazina, a ausência de sinais clínicos ou laboratoriais de lesão renal durante a terapêutica com aminosalicilatos, a ausência de recuperação da função renal com a interrupção dos fármacos suspeitos (mesalazina e isotretinoína) e a persistência das lesões histológicas com visualização de um granuloma de células epitelioides, à semelhança dos encontrados na repetição da biópsia do cólon, sugerem que esta lesão renal possa constituir uma manifestação extra-intestinal da própria DII.

Existe ainda muito por esclarecer relativamente às manifestações renais associadas à DII, os seus mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco associados, bem como aos esquemas de vigilância e terapêutica mais adequados. Revela-se fundamental sensibilizar os médicos para a vigilância e deteção de lesão renal nos doentes com DII, de forma a prevenir, tratar ou controlar precocemente a morbidade a elas associadas.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração da Dra. Paula Mourato e da Prof. Dra. Ana Isabel Lopes da Unidade de Gastroenterologia Pediátrica, Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria, pela colaboração na elaboração do relato de caso clínico descrito.

Correspondência

Ana Sofia Cordeiro Fernandes dos Santos
anascfernandes@gmail.com

Recebido: 03/07/2015

Aceite: 30/11/2015

Referências

- Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1034-45.
- Colvin RB, Traum AZ, Taheri D, Jafari M, Dolatkah S. Granulomatous interstitial nephritis as a manifestation of Crohn disease. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:125-7.
- Katsanos KH, Tsianos EV. The kidneys in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2002;15:41-52.
- Feller ER, Ribaldo S, Jackson ND. Gynecologic aspects of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2001;64:1725-8.
- Lewis RT, Maron DJ. Efficacy and complications of surgery for Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:587-96.
- Tokuyama H, Wakino S, Hayashi K, Itoh H. Nephritis associated with ulcerative colitis. In: O'Connor M, editor. *Ulcerative colitis - epidemiology, pathogenesis and complications*. 2nd ed. Rijeka: InTech; 2011.p.271-80.
- Marcus SB, Brown JB, Melin-Aldana H, Stropfle JA. Tubulointerstitial nephritis: An extraintestinal manifestation of Crohn Disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:338-41.
- Archimadritis AJ, Weetch MS. Kidney granuloma in Crohn's disease. *BMJ* 1993;307:540-1.
- Poulou A, Goumas K, Dandakis DC, Tyrmpas I, Panagiotaki M, Georgouli A, et al. Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: Is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World J Gastroenterol* 2006;12:739-46.
- Co ML, Gorospe EC, Gorospe E. Pediatric case of mesalazine-induced interstitial nephritis with literature review. *Pediatr Int* 2013;55:385-7.
- Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Stefanidis I, Potamianos SP. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c89-94.
- Fraser S, Muller AF, Smith DJ, Newman DJ, Lamb EJ. Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to the introduction of drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1131-7.
- Herrlinger K, Noftz M, Fellermann K, Schmidt K, Steinhoff J, Stange EF. Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to the disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:363-9.
- Izzedine H, Simon J, Piette AM, Lucsko M, Baumelou A, Cha-

ritanski D, et al. Primary chronic interstitial nephritis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:1436-40.

15. Rees L, Brogan PA, Bockenhauer D, Webb NJA. *Oxford specialist handbook of paediatric nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2012.

16. Morath C, Ratzlaff K, Dechow C, Schwenger V, Schaier M, Zeier B, et al. Chronic low-dose isotretinoin treatment limits renal damage in subtotally nephrectomized rats. *J Mol Med* 2009;87:53-64.

17. Pavese P, Kuentz F, Belleville C, Rougé PE, Elsener M. Renal impairment induced by isotretinoin. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1299.

18. van Oers JA, de Leeuw J, van Bommel EF. Nephrotic syndrome associated with isotretinoin. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:923-4.

19. Armaly Z, Haj S, Bowirrat A, Alhaj M, Jabbour A, Fahoum Y, et al. Acute kidney injury following isotretinoin treatment. *Am J Case Rep* 2013;14:554-6.