

Complicações Cardiovasculares em Criança com Insuficiência Renal Crônica

Cardiovascular Complications in a Child with Chronic Renal Failure

Gesmar Volga Haddad Herdy, Vânia Gloria Silami Lopes, Maria Cecília Olivaes, Isabele Coelho Mota, Marcio Moacyr Vasconcelos

Universidade Federal Fluminense - Niterói, RJ

Relatamos o caso de uma criança de 11 anos, com doença renal crônica e hiperparatireoidismo secundário. Havia sido tratada com diálise, calcitriol, carbonato de cálcio e, na evolução, apresentou dislipidemia e trombos calcificados em vários vasos e órgãos. O exame anatomopatológico revelou necrose cerebral isquêmica, calcificação nas artérias coronárias e infarto do miocárdio.

We describe a case 11 year-old boy, in which a chronic renal disease and secondary hyperparathyroidism was treated by dialysis, calcitriol, and calcium supplementation. He developed dyslipidemia, calcified lesions with thrombus formation in several organs and vessels. Necropsy findings showed ischemic cerebral necrosis, calcification in arteries including coronaries, and myocardial infarction.

Introdução

Complicações cardíacas são as principais causas de morte em 25% de crianças com doença renal crônica avançada¹. Calcificações viscerais, incluindo coração e vasos podem ocorrer em adultos com hiperparatireoidismo primário ou secundário, mas são raras em crianças²⁻⁴. O objetivo deste relato é chamar atenção para a ocorrência de doença cardiovascular grave e precoce em paciente pediátrico com insuficiência renal crônica e hiperparatireoidismo secundário.

Relato do Caso

Paciente masculino de 11 anos, pardo, foi internado no Serviço de Pediatria do Hospital Universitário por apresentar crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas. Não havia febre ou quadro infeccioso recente. Na história patológica pregressa havia diagnóstico de insuficiência renal crônica desde os quatro anos, acompanhado em outro hospital, e nessa época foram prescritos: calcitriol, carbonato de cálcio, eritropoietina e iniciada diálise peritoneal diária na residência. Aos oito anos sofreu fratura de colo de fêmur. Um ano antes da atual internação, teve acidente vascular encefálico isquêmico, que evoluiu com paralisia do dimídio direito. Dois meses antes da atual internação, teve peritonite com secreção purulenta pelo cateter da diálise, medicado com cefalotina. Essas três últimas intercorrências clínicas, relatadas pela mãe, foram tratadas em outro hospital.

Palavras-chave

Insuficiência renal crônica / complicações, acidente cerebrovascular, hiperparatireoidismo.

Correspondência: Gesmar Volga Haddad Herdy •

Travessa Antonio Pedro, 10/301

24230-030 – Niterói, RJ

E-mail: gesmarhaddad@uol.com.br

Artigo recebido em 02/03/06; revisado recebido em 03/05/06;

aceito em 09/05/06.

O exame físico na internação revelou acentuada deficiência nutricional, com peso de 14 kg (percentil < 5) e altura de 98 cm (percentil < 5); havia malformações ósseas como escoliose acentuada dorsolombar e membros espásticos em flexão. Pressão arterial de 110/60 mmHg no membro superior direito, frequência respiratória 40 incursões por minuto, frequência cardíaca 112 batimentos por minuto. Havia desconforto respiratório, estertores crepitantes à direita, convulsões generalizadas. Na radiografia de tórax havia condensação no lobo superior direito.

Foi medicado com ceftriaxone, manutenção da diálise, fenitoína, fenobarbital e diazepam para as crises convulsivas intercorrentes.

A ecocardiografia com Doppler mostrou calcificações no endocárdio do ventrículo esquerdo (músculos papilares). A ultra-sonografia vascular mostrou trombo calcificado na artéria carótida interna direita (90% de obstrução). O hemograma mostrava leucocitose com desvio para a esquerda. Havia calcemia normal, leve hiperfosfatemia - 7,6 mg/dL (valores de referência: 4-6,9 mg/dL), aumento de: uréia - 111 mg/dL (valores de referência: 15 – 40 mg/dL), creatinina - 3,5 mg/dL (valores de referência: 0,8-1,4 mg/dL), ácido úrico - 11,4 mg/dL (valores de referência: 3-7 mg/dL), fosfatase alcalina - 949 U/L (valor máximo de referência: 350 U/L), colesterol total - 227 mg/dL (valor máximo de referência: 200 mg/dL) e triglicérides - 245 mg/dL (valor máximo de referência: 40-170 mg/dL).

No sexto dia observaram-se conjuntivite purulenta, estupor, anisocoria e membros espásticos com postura em flexão. A tomografia computadorizada cerebral revelou infarto isquêmico extenso na área da artéria cerebral anterior esquerda, herniação cerebral subfalcina e uncus por provável acidente vascular encefálico isquêmico no território da artéria cerebral média esquerda e hidrocefalia obstrutiva por herniação cerebral comprimindo o forame de Moro. O tratamento inicial do infarto cerebral incluiu manitol, intubação orotraqueal e controle rigoroso da taxa hídrica. No oitavo dia havia alcalose respiratória e coma

Relato de Caso

(Glasgow 6). Sobrevieram palidez cutaneomucosa e dispnéia progressiva. Em virtude do fracasso do tratamento clínico, o paciente foi encaminhado para craniectomia descompressiva. Apresentou choque hipovolêmico, tratado com reposição hídrica, concentrado de hemácias e dopamina. No décimo dia ocorreu o óbito.

A hipótese diagnóstica era de: insuficiência renal crônica, com osteodistrofia renal, hiperparatireoidismo secundário, calcificações secundárias em vários órgãos. O acidente vascular cerebral podia ser explicado tanto pela doença aterosclerótica quanto pela obstrução arterial com calcificação. Havia evidências de comprometimento vascular das artérias carótida direita e cerebral anterior esquerda.

O exame anatomopatológico mostrou:

Macroscopia: escoliose toracolombar, desnutrição, malformações ósseas. Edema cerebral extenso, infarto isquêmico cerebral direito. **Pulmões:** área de calcificação no ápice do lobo superior e atelectasia pulmonar. **Coração:** aumento do peso e volume; calcificações em átrios direito e esquerdo, endocárdio do ventrículo esquerdo, músculo papilar e cordas tendíneas; abscesso no miocárdio do ventrículo direito; infarto na parede anterior do ventrículo esquerdo (fig.1). **Rins** com microondulações difusas, e o direito muito hipotrófico. Aumento de volume das paratireóides com nódulos em distribuição difusa. Calcificações metastáticas em vasos, cérebro e rins. Raquitismo renal.

Microscopia: **Cérebro:** infarto recente do lobo parietal direito; necrose isquêmica do lobo parietal esquerdo (território da artéria carótida esquerda); infarto antigo no lobo parietal esquerdo (território da artéria cerebral anterior esquerda). **Pulmão:** bronquite, espessamento septal com afluxo inflamatório misto no parênquima, calcificação no epitélio de revestimento alveolar e paredes capilares, com formação de trombos. **Coração:** endocardite, pericardite, infarto em parede anterior, abscesso no miocárdio do ventrículo direito. Artéria

coronária descendente anterior mostrava espessamento da íntima, área com placa de ateroma com colágeno, infiltrado inflamatório de mononucleares, polimorfonucleares, macrófagos, fibrina, centro necrótico e depósito de cálcio. A artéria carótida interna direita mostrava tombo calcificado com espessamento da íntima e infiltrado inflamatório semelhante ao da coronária. **Paratireóides:** hiperplasia das células principais (fig.2). **Rins:** atrofia glomerular, glomérulos hialinizados e fibrose glomerular segmentar (fig.3); cristais de urato nos túbulos e calcificações no interstício; glomerulonefrite crônica (rim terminal).

A causa da morte foi edema cerebral e infarto isquêmico cerebral direito.

Conclusão da anatomia patológica: glomerulonefrite crônica, hiperparatireoidismo secundário, osteodistrofia renal, calcificações metastáticas em vários órgãos e vasos. Infarto do miocárdio. Necrose isquêmica cerebral.

Discussão

No caso descrito, a insuficiência renal crônica de longa duração (sete anos) desencadeou todo o processo patológico. No coração foi descrita uma área de infarto e trombose com calcificações em diversos vasos. As complicações cardiovasculares descritas nos pacientes com insuficiência renal crônica são: arritmias pelo distúrbio metabólico, pericardite urêmica, hipertensão arterial, aterosclerose (secundária a dislipidemia) e calcificações nos vasos e no coração^{1,5,6}. No nosso caso havia dislipidemia, o que poderia explicar o acidente vascular encefálico anterior. Em crianças preparadas para transplante com níveis de triglicérides acima de 150 mg/dL, há lesão no endotélio e artérias incluindo calcificação na camada média⁷. Pacientes pediátricos com doença renal crônica avançada correm risco de aterosclerose acelerada com lesões coronarianas, bem como resistência à insulina, sendo por isso recomendado o uso de estatinas⁶. A

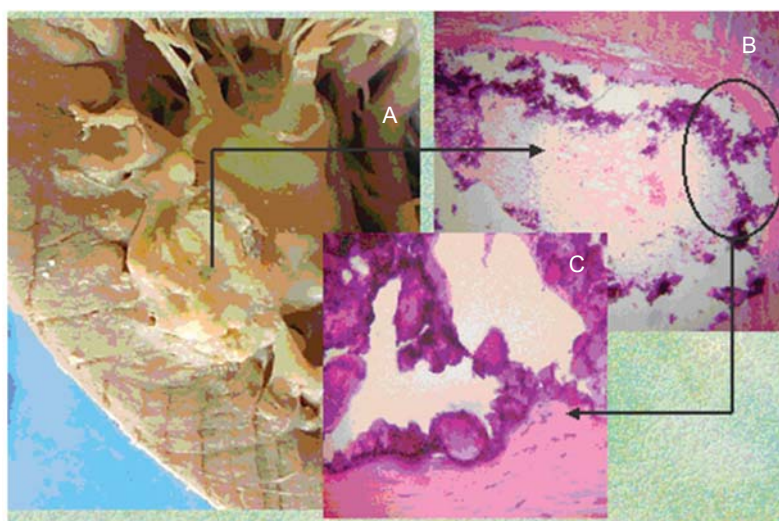


Fig. 1 - A. Macroscopia do coração: área isquêmica comprometendo endocárdio mural e miocárdio. No detalhe: microscopia mostrando a zona de necrose miocárdica (B) e as áreas mais escuras por depósito de cálcio (C). (H.E. 40x0,25).

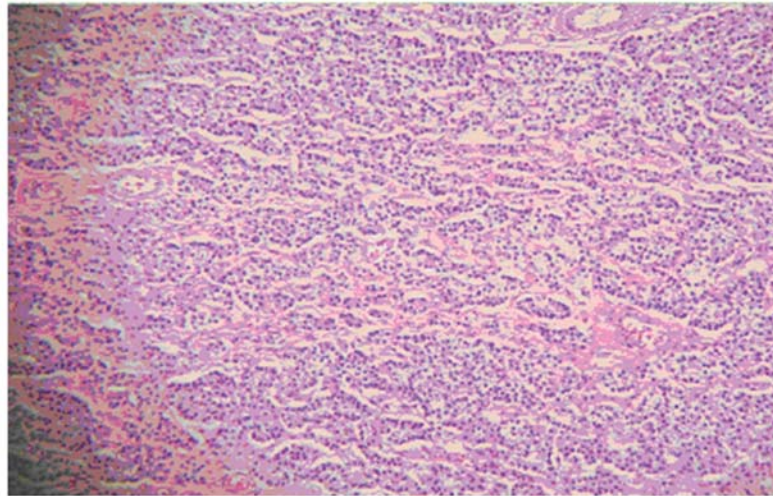


Fig. 2 - Microscopia da paratireóide: hiperplasia difusa das células principais (H.E. 20×0,25).

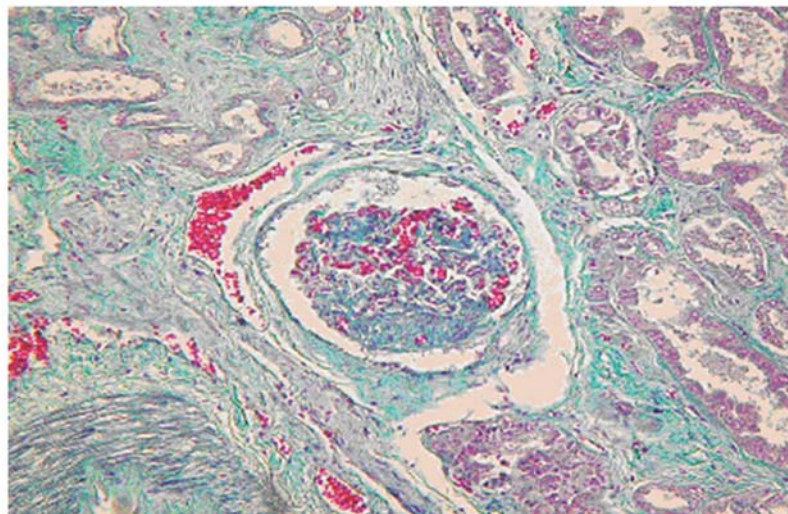


Fig. 3 - Microscopia do rim: atrofia e fibrose glomerular segmentar. Espessamento da cápsula de Bowman. Fibrose intersticial e dilatação tubular (T. Gomori 40×0,25).

ruptura da integridade do endotélio estabelece uma cascata de fatores inflamatórios que levam à formação de placa de ateroma, e o aumento do paratormônio contribui para a calcificação das artérias^{8,9}. Em nosso paciente não foram administrados agentes para controlar a dislipidemia; portanto, aquela seqüência fisiopatológica poderia explicar as várias lesões calcificadas descritas.

Sabe-se que a doença renal provoca retenção de fosfatos e, com isso, diminui a concentração sérica de cálcio total e ionizado, além da diminuição da produção renal de $1\alpha,25$ -diidroxivitamina D. Sabe-se que 80% da vitamina D são produzidos na pele pela transformação do diidrocolecalciferol sob influência dos raios ultravioleta. Depois, a vitamina D é

hidroxilada no fígado para 25-hidroxivitamina D e depois no rim, dando origem a $1\alpha,25$ -diidroxivitamina D ou $1\alpha,25$ -(OH) $_2$ -D¹⁰. A baixa concentração de cálcio ionizado é o estímulo para hipertrofia das células paratireóideas, como ocorreu na descrição da necropsia do nosso caso. Quando o nível sérico de cálcio ionizado diminui para 4 mg/dL (1 mmol/L) há estímulo para secreção do paratormônio². O aumento na produção do referido hormônio é a tentativa de o organismo normalizar os níveis séricos de cálcio e fosfato, ativando os osteoblastos e os osteoclastos. Assim, há mobilização do cálcio dos ossos e aumento da reabsorção tubular do mesmo.

O paciente descrito apresentou alterações ósseas importantes, manifestadas anos antes através da fratura do

Relato de Caso

fêmur e acentuada escoliose; portanto, havia osteodistrofia renal¹¹. Essa manifestação inclui todas as anormalidades dos ossos e metabolismo mineral que decorre da insuficiência renal. O hiperparatireoidismo secundário continua sendo um desafio ao tratamento na insuficiência renal crônica com diálise peritoneal ou hemodiálise, pelos seus efeitos adversos em pacientes em crescimento¹².

Em nosso caso houve parada de crescimento, pois o peso e a altura eram compatíveis com criança de três ou quatro anos, o que ocorre frequentemente na insuficiência renal crônica¹²⁻¹⁴. O tratamento realizado (carbonato de cálcio e calcitriol) é o preconizado pelos autores^{13,14}. Esses agentes têm o objetivo de elevar a concentração de cálcio, o que melhora a hipofosfatemia. Entretanto, demonstrou-se que o calcitriol inibe a proliferação dos condrócitos e modifica as ações tróficas do hormônio do crescimento na cartilagem dos ossos de pacientes pré-púberes¹².

O uso oral ou intravenoso intermitente de calcitriol associado aos suplementos de cálcio tem sido descrito como responsável por episódios de hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia associados a osteodistrofia (doença óssea

adinâmica), parada do crescimento e calcificações vasculares¹³⁻¹⁶. Recentemente foram desenvolvidos análogos da vitamina D (19-nor-paracalcitol e doxercalciferol) que controlam o hiperparatireoidismo sem as alterações bioquímicas que o calcitriol provoca¹⁶. O caso descrito era de alto risco para doença cardiovascular e pode ser que o calcitriol tenha exercido papel coadjuvante para as calcificações encontradas. A miopericardite e o abscesso miocárdico podem ter sido conseqüentes a infecção bacteriana prévia (peritonite) tratada com antimicrobiano de modo insuficiente.

Conclusão

As alterações observadas na necropsia comprovaram o diagnóstico clínico; portanto, o tratamento da doença renal crônica não impediu complicações como hiperparatireoidismo, osteodistrofia, dislipidemia e as graves alterações cardiovasculares.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*. 2002; 141: 191-7.
2. Stefanelli T, Abela C. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 106-12.
3. Moraes CR. Calcification of heart: a rare manifestation of chronic renal failure. *Pediatr Radiol*. 1986; 16: 422-4.
4. Marx SJ. Hyperparathyroidism and hypoparathyroidism disorders. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1863-75.
5. Zaidi AN, Ceneviva GD, Phipps LM, Dettorre MD, Mait CR, Thomas NJ. Myocardial calcification caused by secondary hyperparathyroidism due to dietary deficiency of calcium and vitamin D. *Pediatr Cardiol*. 2005; 26: 460-3.
6. Parekh RS, Gidding SS. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease. *Ped Nephrol*. 2005; 20: 125-31.
7. Nayir A, Bilge I, Kilicaslan I, Ander H, Emre S, Sirin A. Arterial changes in paediatric haemodialysis patients undergoing renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 2041-7.
8. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1478-83.
9. Oh J, Wunsch R, Bahner M, Turzer M, Raggi P, Querfeld U. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002; 106: 100-5.
10. Ringe JD, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int*. 2004; 24: 189-97.
11. Corsi A, Collins MT, Riminucci M, Howell PG, Boyde A, Robey PG. Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: core biopsy studies and clinical correlations. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 1235-46.
12. Kuizon BD, Salusky IB. Cell biology of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 777-89.
13. Waller S, Lederman S, Trompeter K, Van Hoff W. Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Ped Nephrol*. 2003; 18: 1236-42.
14. Schmitt CP, Ardissino G, Testa S, Claris-Appiani A, Mehls O. Growth in children with chronic renal failure on intermittent versus daily calcitriol. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 440-4.
15. Sanchez CP, Kuizon BD, Adbulla PA, Salusky IB. Impaired growth, delayed ossification, and reduced osteoclastic activity in the growth plate of calcium-supplemented rats with renal failure. *Endocrinology*. 2000; 141: 1536-44.
16. Salusky IB. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? *Ped Nephrol*. 2005; 20: 393-8.