

Marcadores práticos de função renal em pacientes com cistinose

Practical markers of renal function in cystinosis patients

AutoresLuciana Pache de Faria
Guimaraes¹Letícia Aparecida Lopes
Neri²Nairo Massakazu Sumita³Maria Helena Vaisbich⁴¹ Mestranda em Pediatria
- Nefrologia - Instituto da
Criança - HCFMUSP.² Bioquímica do Laboratório
Central - Setor de Bioquímica
- HCFMUSP.³ Chefe do laboratório Central
- HCFMUSP.⁴ Doutorado (Médica Assis-
tente Unidade de Nefrologia
Instituto da Criança - HCF-
MUSP).

Data de submissão: 18/11/2011.

Data de aprovação: 15/02/2012.

Correspondência para:Maria Helena Vaisbich.
Hospital das Clínicas - HCFMUSP
Instituto da Criança.
Rua Carlos Steinen, nº 280,
apto 31, Paraíso. São Paulo,
SP, Brasil. CEP: 04004-011.
E-mail: vaisbich@terra.com.br
Tel/Fax: (011) 3051-2474.
Apoio financeiro: FAPESP
Processo 10/10622-0.**RESUMO**

Introdução: Cistinose é uma doença sistêmica, autossômica recessiva, que leva à insuficiência renal crônica na infância, a não ser que o tratamento com cisteamina seja iniciado precocemente. Mesmo nestas condições, os pacientes evoluem para doença renal crônica terminal por volta da segunda década da vida. Portanto, a avaliação da função renal é essencial neste grupo de pacientes. **Objetivo:** Avaliar e correlacionar a cistatina C, creatinina sérica e o *clearance* de creatinina pela Fórmula de Schwartz em pacientes com cistinose, com diferentes graus de função renal. **Métodos:** Foram incluídos pacientes com menos de 18 anos de idade, com diferentes níveis de função renal, de acordo com o KDOQI em estágios 1 a 4. Nenhum dos pacientes estava em terapia de substituição renal. Foram medidos os seguintes parâmetros: cistatina C, creatinina sérica e o *clearance* de creatinina pela fórmula de Schwartz. **Resultados:** Foram analisadas 103 amostras de sangue de 26 pacientes. Foi detectada correlação significativa entre creatinina sérica e cistatina C ($r = 0,81, p < 0,0001$), cistatina C e o *clearance* de creatinina pela fórmula de Schwartz ($r = -0,84, p < 0,0001$) e creatinina sérica e *clearance* de creatinina ($r = -0,97, p < 0,0001$). **Conclusões:** A medida da cistatina não mostrou nenhuma vantagem sobre a creatinina sérica e o *clearance* de creatinina pela fórmula de Schwartz em pacientes com cistinose para avaliar o ritmo de filtração glomerular. Este é o primeiro relato sobre o valor da creatinina sérica, do *clearance* de creatinina pela fórmula de Schwartz e da cistatina C em pacientes com cistinose.

Palavras-chave: cistatina C, cistinose, creatinina, testes de função renal.

ABSTRACT

Background: Cystinosis is an autosomal recessive systemic disease that leads to renal insufficiency early in life unless cysteamine be started early. Unfortunately, even in this situation the patients will develop chronic renal disease with need of renal replacement therapy about second decade of life. Therefore, the renal function evaluation is essential to these patients. The aim of this study was to evaluate cystatin C, serum creatinine and creatinine *clearance* estimated by stature (Schwartz Formula) in cystinosis patients, with different degrees of renal function, and to correlate these parameters. **Methods:** We studied cystinosis patients, aged lower than 18 years, with different degrees of renal function, classified according to KDOQI in Chronic Kidney Disease stage 1 to 4. No patient was under renal replacement therapy. In these patients we evaluate the serum creatinine, cystatin C and creatinine *clearance* according to Schwartz Formula. **Results:** We analyzed 103 blood samples of 26 patients. We detected a significant statistical correlation between serum creatinine and cystatin C ($r = 0.81, p < 0.0001$), cystatin C and creatinine *clearance* estimated by stature ($r = -0.84, p < 0.0001$) and between serum creatinine and creatinine *clearance* estimated by stature ($r = -0.97, p < 0.0001$). **Conclusions:** The expensive measurement of cystatin C showed no advantage in relation to serum creatinine and creatinine *clearance* according to Schwartz Formula in cystinosis patients to estimate the glomerular filtration rate. This is the first report checking the value of serum creatinine, creatinine *clearance* estimated by stature and cystatin C in cystinosis patients.

Keywords: creatinine, cystatin C, cystinosis, kidney function tests.

INTRODUÇÃO

Cistinose é uma doença autossômica recessiva sistêmica por depósito intralisossomal de cistina e determina doença renal crônica terminal (DRCT).¹ A avaliação da função renal é essencial. Não existe um método consagrado para avaliação do ritmo de filtração glomerular (RFG) e a creatinina sérica permanece o mais utilizado. Pacientes com cistinose são desnutridos, apresentam polidipsia, poliúria e anorexia, que podem influenciar a creatinina sérica. A cistatina C pode ser um marcador da função renal nestes pacientes, pois não sofre influência da massa muscular ou sexo como a creatinina, e é estável acima de 1 ano de idade.^{2,3} Entretanto, tem custo elevado e é passível de críticas.^{4,5}

O objetivo deste estudo foi correlacionar a cistatina C, a creatinina sérica e o *clearance* de creatinina estimado pela Fórmula de Schwartz⁶ em pacientes com cistinose.

PACIENTES E MÉTODOS

Incluímos pacientes com idade inferior a 18 anos, em estágios 1 a 4 de função renal (KDOQI),⁷ com função tireoideana normal ou sob terapia de reposição hormonal, equilibrados metabólica e eletroliticamente, recebendo bitartrato de cisteamina e aderentes ao tratamento de acordo com a presença aos exames e consultas, e avaliamos os seguintes parâmetros: creatinina sérica, cistatina C e *clearance* de creatinina pela Fórmula de Schwartz.

A creatinina sérica foi medida pelo Método de Jaffé Modificado. O *clearance* de creatinina foi estimado pela Fórmula de Schwartz. Cistatina C foi medida pelo Método Nefelométrico, faixa normal = 0,7-1,38 mg/l.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média e desvio-padrão. Correlação de Pearson foi empregada para correlacionar os parâmetros com distribuição normal e, caso a normalidade tenha sido rejeitada, procedeu-se à transformação logarítmica. Significância foi definida quando $p < 0,05$.

O Comitê de Ética Local aprovou o estudo e o consentimento informado foi assinado pelos responsáveis.

RESULTADOS

Foram analisadas 103 amostras de sangue de 26 pacientes (16 meninos). Os parâmetros foram medidos a cada três meses, quatro vezes. A Tabela 1 mostra

as características dos pacientes, em relação ao sexo, idade na primeira medida e distribuição das medidas de acordo com o KDOQI. A Tabela 2 mostra os valores da creatinina sérica, da cistatina C e do *clearance* de creatinina. Considerando todas as medidas após a transformação logarítmica, foi detectada correlação estatística significativa entre a creatinina sérica e a cistatina C ($r = 0,81$, $p < 0,0001$), entre a cistatina C e o *clearance* de creatinina estimado ($r = -0,84$, $p < 0,0001$) e entre a creatinina sérica e o *clearance* de creatinina estimado ($r = -0,97$, $p < 0,0001$). A Figura 1 mostra um Gráfico Bland-Altman comparando a creatinina sérica e a cistatina C e a Figura 2 mostra um Gráfico Bland-Altman comparando a cistatina C e o *clearance* de creatinina estimado.

TABELA 1 DADOS DE 26 PACIENTES COM CISTINOSE INCLUIDOS NESTE ESTUDO E A DISTRIBUIÇÃO DAS 103 MEDIDAS DE ACORDO COM OS ESTÁGIOS DO KDOQI DE DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

Idade (X ± DP) anos	7,8 ± 3,7
Sexo (masculino/feminino)	16/10
Número de medidas no estágio DRC 1	28
Número de medidas no estágio DRC 2	31
Número de medidas no estágio DRC 3	33
Número de medidas no estágio DRC 4	11

ESTRATIFICANDO POR GRUPO DE ACORDO COM O ESTÁGIO DE DRC

No grupo DRC 1, a creatinina sérica e a cistatina C tiveram distribuição normal e o *clearance* de creatinina após a transformação logarítmica. Não foi detectada correlação significativa entre cistatina C e creatinina sérica ($r = 0,35$, $p = 0,06$); mas, foi detectada entre cistatina C e *clearance* de creatinina ($r = -0,38$, $p = 0,04$) e entre creatinina sérica e *clearance* de creatinina ($r = -0,95$, $p < 0,0001$).

No grupo DRC 2, a creatinina sérica e o *clearance* de creatinina tiveram distribuição normal, e a cistatina C após transformação logarítmica. Não foi detectada correlação significativa entre creatinina sérica e cistatina C ($r = 0,21$, $p = 0,24$), entre cistatina C e *clearance* de creatinina ($r = -0,18$, $p = 0,32$); entretanto, entre creatinina sérica e *clearance* de creatinina a correlação foi significativa ($r = -0,80$, $p < 0,0001$).

No grupo DRC 3, os três parâmetros tiveram distribuição normal. A creatinina sérica e a cistatina C ($r = 0,66$, $p < 0,0001$), a cistatina C e o *clearance* de

TABELA 2 CREATININA SÉRICA (MG/DL), CISTATINA C (MG/L) E CLEARANCE DE CREATININA ESTIMADO PELA ESTATURA EM MEDIDAS SERIADAS DE 26 PACIENTES PORTADORES DE CISTINOSE NEFROPÁTICA DISTRIBUÍDAS SEGUNDO O ESTÁGIO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA, DE ACORDO COM O KDOQI

	DRC 1	DRC 2	DRC 3	DRC 4	Todos
Creatinina sérica (mg/dl) (X ± DP)	0,44 ± 0,10	0,89 ± 0,18	1,48 ± 0,43	2,90 ± 0,54	1,17 ± 0,79
Cistatina C (mg/l) (X ± DP)	0,83 ± 0,19	1,07 ± 0,25	1,70 ± 0,56	2,75 ± 0,50	1,39 ± 0,70
Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ² SC) (X ± DP)	125 ± 28	71,78 ± 9,20	44,37 ± 10,41	22,24 ± 4,84	72,33 ± 39,68

Figura 1. Gráfico Bland - Altman mostrando a distribuição dos dados da creatinina sérica(mg/dl) e cistatina C (mg/l) em pacientes com cistinose.

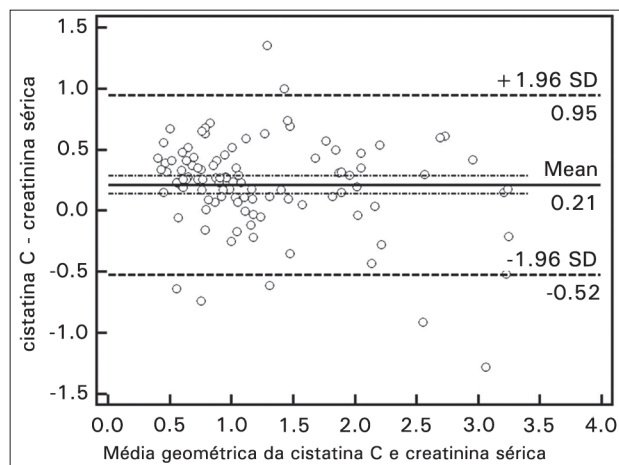
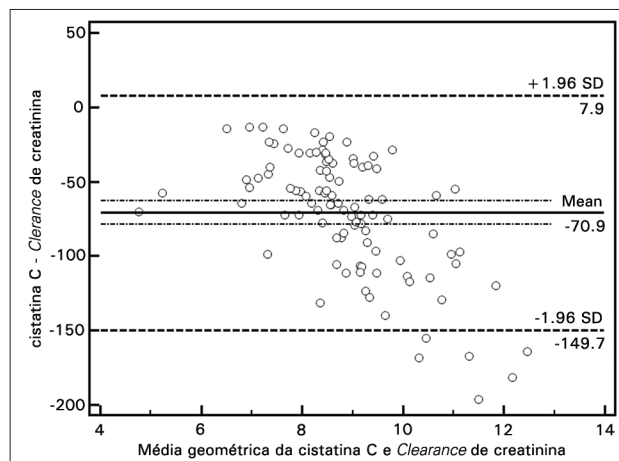


Figura 2. Gráfico Bland - Altman mostrando a relação entre cistatina C e Clearance de creatinina em pacientes com cistinose.



creatinina ($r = -0,79$, $p < 0,0001$) e a creatinina sérica e o *clearance* de creatinina ($r = 0,81$, $p < 0,001$) apresentaram correlação significativa.

No grupo DRC 4, os parâmetros obedeceram a distribuição normal. A correlação entre creatinina sérica e cistatina C não foi significativa ($r = 0,39$, $p = 0,22$); porém, entre a cistatina C e o *clearance* de creatinina ($r = -0,61$, $p = 0,04$) e entre a creatinina sérica e o *clearance* de creatinina ($r = -0,92$, $p < 0,0001$) foram significativas.

DISCUSSÃO

Um marcador do RFG prático vem sendo investigado. O mais utilizado é a creatinina sérica, pela facilidade de execução e baixo custo; entretanto, esta sofre influência do sexo, massa muscular e idade e apresenta secreção tubular, que pode superestimar o RFG⁸. Em adição, o método de dosagem mais empregado é o colorimétrico de Jaffé, que pode sofrer influência de outros cromógenos e superestimar a creatinina em cerca de 15% a 25%.⁹ O *clearance* de creatinina endógena depende de coleta cronometrada de urina e tem o mesmo inconveniente do método para medir a creatinina. Pacientes com cistinose são poliúricos, o que dificulta a coleta de urina cronometrada.

Os métodos confiáveis para avaliar o RFG são o *clearance* de inulina, do Cromo EDTA, DTPA ou do Iohexol, entre outros.^{2,5} Entretanto, são complicados, custosos, não totalmente livres de efeitos colaterais e difíceis de serem aplicados na prática. O *clearance* de creatinina pela Fórmula de Schwartz seria outra opção, mas depende da creatinina sérica e da estatura, a qual está comprometida nestes pacientes.¹⁰ A cistatina C tem o potencial de ser um bom marcador quando há perda de massa muscular.¹¹⁻¹³ Pacientes com cistinose apresentam massa muscular reduzida, o que pode comprometer a medida da creatinina.¹⁴ Apesar das restrições à cistatina C, objetivamos correlacionar os métodos práticos de medida do RFG.

Foi detectada boa correlação entre creatinina sérica e *clearance* de creatinina pela Fórmula de Schwartz com a cistatina C em todas as medidas em diferentes estágios de DRC. Nos grupos de estratificados, a melhor correlação foi detectada no grupo DRC 3. Uma explicação para a falta de correlação entre os parâmetros nos grupos pode ser o pequeno número de medidas.

Assim, a medida da cistatina C não mostrou vantagem sobre a creatinina sérica e o *clearance* de creatinina estimado nestes pacientes. A busca por um

marcador do RFG continua e sugerimos que os parâmetros empregados sejam adaptados às características de cada doença. Este é o primeiro relato avaliando a cistatina C, creatinina sérica e *clearance* de creatinina em pacientes com cistinose.

REFERÊNCIAS

- Gahl WA, Tietze F, Bashan N, Steinherz R, Schulman JD. Defective cystic exodus from isolated lysosome-rich fractions of cystinotic leukocytes. *J Biol Chem* 1982;257:9570-5.
- Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C -- a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev* 2008;29:47-62.
- Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
- Madureira e Silva MV, Moscoso Solorzano G, Nishida SK, Kirsztajn GM. Os níveis de cistatina C sofrem influência da dose de corticoide em pacientes com nefrite lúpica? *J Bras Nefrol* 2011;33:306-12.
- Gabriel IC, Nishida SK, Kirsztajn GM. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? *J Bras Nefrol* 2011;33:261-7.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al.; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
- Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al.; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
- Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981-5.
- Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
- Hari P, Bagga A, Mahajan P, Lakshmy R. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1757-61.
- Bökenkamp A, Domanetski M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875-81.
- Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Int Med* 2007;147:242-50.