

Artigo / Article

## Alterações renais nas doenças falciformes

### Renal abnormalities in sickle cell disease

Isis Q. Magalhães

A doença falciforme associa-se a anormalidades renais estruturais glomerulares e tubulares, alterações hemodinâmicas e da síntese dos hormônios renais (eritropoetina, renina e prostaglandinas). Estas se iniciam na infância, em consequência da anemia crônica, fluxo sanguíneo aumentado, e eventos de veno-oclusão intraparenquimatosos, principalmente na medular renal. Na doença SS, a taxa de filtração glomerular encontra-se elevada desde os primeiros anos de vida e decresce com a idade. Decorrente de anormalidade tubular distal está a hipostenúria com as manifestações clínicas de poliúria, noctúria, enurese e susceptibilidade a desidratação, diminuição da capacidade de acidificar urina e excretar potássio. As anormalidades de túbulo proximal se traduzem por secreção aumentada de creatinina e ácido úrico, reabsorção aumentada de fosfatos e  $\beta$ 2-microglobulina. A hipersecreção de creatinina superestima a taxa de filtração glomerular (FG), tornando o clearance de creatinina impróprio como detector precoce da deterioração da função renal. A proteinúria ocorre em 29%-50% dos pacientes acima de 10 anos de idade; 2/3 destes evoluem para insuficiência renal crônica de evolução ruim. A literatura apresenta benefícios consistentes com o uso de inibidores de enzimas conversoras de angiotensina (IECA) na redução da proteinúria, que talvez tenha impacto na progressão da insuficiência renal. Microalbuminúria (MA) é um marcador sensível da glomerulopatia falcêmica que precede a proteinúria. Na população pediátrica documenta-se prevalência de 19%, estando associado com idade, síndrome torácica aguda, níveis de Hb baixos e altas de leucometrias. Recomenda-se screening para MA a partir de 10 anos de idade. Em andamento estudo multicêntrico com uso precoce de hidroxiuréia na prevenção das lesões orgânicas crônicas (Baby HUG). Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):279-284.

**Palavras-chave:** Doença falciforme; nefropatia; proteinúria.

Nefropatia é complicação comum da doença falciforme (DF) e acomete 1/3 dos adolescentes e adultos jovens,<sup>1,2</sup> sendo causa importante de mortalidade em adultos.<sup>3,4</sup>

A fisiopatologia da nefropatia falcêmica não é totalmente compreendida, mas envolve alterações estruturais glomerulares e tubulares e alterações funcionais.<sup>5</sup>

As alterações renais na doença falciforme iniciam-se na infância, presumivelmente em consequência da anemia crônica, fluxo sanguíneo aumentado e eventos de veno-oclusão intraparenquimatoso. Taxa aumentada de filtração glomerular pode ser identificada desde os primeiros anos de vida em crianças com a forma homocigótica (SS).<sup>6</sup> Dilatação

dos glomérulos e hiperfiltração se iniciam bem antes da proteinúria franca.<sup>5,6,7</sup>

### Alterações estruturais (Patologia)

A hipertrofia glomerular tende a aumentar com a idade e histologicamente observa-se hiper celularidade e lobulação dos tufo glomerulares, semelhante ao observado nas glomerulonefrites proliferativas. Com o progredir da idade podem ocorrer duplicação da membrana basal e proliferação mesangial, e em pacientes adultos podem ocorrer fibrose progressiva, parcial ou completa.<sup>1</sup> As lesões histopatológicas

Hematologista/Oncologista pediatra, chefe do Núcleo Oncologia Hematologia Pediátrica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

**Correspondência:** Isis Quezado Magalhães

Núcleo de Oncologia Hematologia Pediátrica SES DF – Hospital de Apoio de Brasília

SGAIN Q4

72620-000 – Brasília-DF – Brasil

E-mail: isismagalhaes@brturbo.com.br

mais freqüentemente identificadas são glomeruloesclerose focal e segmentar e glomerulonefrite membrano-proliferativa-like.<sup>8</sup>

As alterações medulares são muito freqüentes, uma vez que a medular renal apresenta condições ideais para falcização como pH e pO<sub>2</sub> reduzidos e hipertonicidade. A medular renal composta pelos túbulos renais e estruturas vasculares especializadas que suprem os nefrons justamedulares são formadas por longas arteríolas eferentes que se estendem dos glomérulos até a porção externa da medula e, a seguir, dividem-se em capilares peritubulares especializados denominados *vasa recta*; estas descem pela medula acompanhando lado a lado as alças de Henle, retornam ao córtex para desaguar nas veias corticais (essa rede especializada de capilares situado na medula desempenha papel essencial na formação da urina concentrada) Observa-se com freqüência oclusão da *vasa recta* e lesão dos túbulos renais, com atrofia ou dilatação, presença de cilindros protéicos e deposição de ferro com degeneração do epitélio tubular.<sup>9,10</sup>

## Fisiopatologia e manifestações clínicas

### Anormalidade funcional tubular distal

Hipostenúria, a inabilidade de concentrar a urina, é a anormalidade renal clinicamente mais conhecida na doença falciforme. Nos indivíduos com doença falciforme SS, a hipostenúria torna-se aparente tipicamente durante a primeira infância. Após 8-10 horas de privação, a osmolalidade urinária no paciente SS atinge  $414 \pm 10$  mmol/kg, significativamente mais baixa que os indivíduos normais  $-911 \pm 39$  mmol/kg.<sup>11</sup> A concentração urinária não aumenta pós-administração de vasopressina, descartando, portanto, diabetes *insipidus* central. Regime de transfusão regular pode melhorar os defeitos de concentração em pacientes SS até 15 anos de idade, mas tem poucos efeitos em indivíduos mais velhos.<sup>12</sup> Há documentação de rim normal transplantado em paciente com doença falciforme desenvolver defeitos de concentração.<sup>13</sup> Entre as manifestações clínicas decorrentes da hipostenúria estão a poliúria, noctúria, a enurese e a susceptibilidade à desidratação, fator que, com freqüência, precipita crise vaso-oclusiva.<sup>14</sup> A habilidade de concentração urinária depende da integridade das alças de Henle e do ambiente hipertônico da medular renal. A hipostenúria da DF é primariamente devido à perda de nefrons justamedulares profundos necessários à máxima concentração. Enquanto a zona externa medular é relativamente poupada, os pacientes geralmente são capazes de concentração sob circunstâncias normais; entretanto, em condições de privação de água /ou perda de volume, quando uma retenção maior e mais rápida de volume possa ser necessária, o rim não é capaz de resposta.

Acidificação da urina e excreção de potássio são processos que também acontecem primariamente na medular. A acidificação da urina no túbulo distal depende de gradiente eletrolítico positivo do lúmen tubular em relação ao líquido

intersticial renal; processo dependente de energia encontra-se também comprometido pela isquemia medular. A anormalidade primária no defeito de acidificação é caracterizada como uma acidose tubular renal distal incompleta (ATR).<sup>10</sup> Acidose sistêmica, no entanto, é rara, exceto em situações onde fontes adicionais de íons hidrogênio se sobreponham; portanto, com cetoacidose, acidose láctica ou insuficiência renal, o grau de acidose sistêmica será provavelmente maior nos pacientes falciformes que nos pacientes não falcêmicos.

Anormalidades na excreção de potássio são vistos na DF apesar de resposta normal de aldosterona e renina. Mesmo assim, manifestação clínica de hipercalemia é rara, podendo ocorrer quando da progressão para insuficiência renal, ou ser parcialmente secundária à síntese reduzida de renina e hipoaldosteronismo.<sup>15</sup> Importante salientar, no entanto, que mesmo pacientes com função renal normal estão em risco de desenvolver hipercalemia quando da administração de drogas como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA),  $\beta$ -bloqueadores e diuréticos poupadores de potássio (K<sup>+</sup>).<sup>9</sup> Hipercalemia artefactual pode também ser observada com a liberação *in vitro*, de potássio, pelas hemáceas contendo hemoglobina S.<sup>16</sup>

### Anormalidade funcional de túbulo proximal

As alterações nos túbulos proximais se traduzem por maior absorção de urato e sódio, maior reabsorção de fosfatos e  $\beta$ 2-microglobulina e menor reabsorção de zinco. Secreção aumentada de ácido úrico e creatinina, embora raramente tenha significado patológico, pode causar alterações na bioquímica sanguínea e impacto nas decisões terapêuticas. A hipersecreção de creatinina, por exemplo, superestima a taxa de filtração glomerular (FG) se calculada pelo *clearance* de creatinina. Discrepância de 30% entre o *clearance* de creatinina e o *clearance* de inulina foi documentado em um grupo de pacientes SS e SC, sendo este o melhor marcador da FG nestes casos.<sup>14,17</sup>

Os maiores fatores influenciadores da creatinina sérica são a massa muscular e a taxa de filtração glomerular (FG). Como estes pacientes têm baixo peso corporal e alta taxa de FG, a creatinina sérica é mais baixa que o esperado e adicionalmente reduzida pela hipersecreção de creatinina. Conseqüentemente, em torno dos 2 anos de idade a creatinina é significativamente mais baixa que os controles normais.<sup>18</sup> Portanto, a interpretação da creatinina sérica deve considerar estes fatores e valores no limite superior da faixa de normalidade suspeitos quanto à redução da função renal.<sup>14</sup>

Pacientes SS podem eventualmente ter uma significativa deterioração na função renal muito antes de ser detectado pelas medidas clínicas tradicionais como o *clearance* de creatinina. Quando a creatinina sérica se eleva, a FG já se encontra reduzida a  $<30-40$  ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>.<sup>17</sup>

Teoricamente pode-se considerar que esta função tubular proximal supranormal possa produzir alterações com impacto clínico na farmacocinética de drogas cuja via de eli-

minação principal seja secreção tubular renal (p.ex. penicilina e cimetidina).<sup>9</sup>

A produção de ácido úrico está aumentada devido à expansão da hematopoiese, mas os níveis séricos de ácido úrico se mantêm geralmente normais devido à secreção tubular aumentada. Os pacientes somente vêm a apresentar hiperuricemia com a progressão da falência renal e podem vir a apresentar gota secundária.<sup>9</sup>

### **Anormalidade hemodinâmica**

As alterações hemodinâmicas se relacionam ao grau de anemia e variam com a idade. Em crianças e adultos jovens observa-se aumento da taxa de filtração glomerular (FG), e dos fluxos sangüíneos e plasmáticos efetivos (FSRE e FPPE), mas a fração de filtração encontra-se reduzida indicando que o aumento FPPE substancialmente excede o aumento na FG. Ambos FG e FPPE reduzem-se a valores normais durante a adolescência e caem a valores subnormais com a idade.<sup>9</sup>

Os fatores fisiopatológicos destas alterações hemodinâmicas parecem ser resultado de uma auto-regulação glomerular alterada, envolvendo o tônus das arteríolas aferentes e eferentes. Estudos comprovam que as prostaglandinas (PGs) são importantes mediadores desta função glomerular alterada nos pacientes SS.<sup>18</sup>

Drogas antiinflamatórias não-esteróides (AINES) exercem sua atividade antiinflamatória através da inibição das ciclooxigenases (COX), enzimas essenciais na síntese das prostaglandinas (PGs). Estas drogas provocam queda importante nos parâmetros (FG e FPPE) em pacientes SS e não causam nenhuma alteração nestes parâmetros nos controles normais, sugerindo que a função glomerular em pacientes falcêmicos é mantida, pelo menos parcialmente, por vasodilatação arteriolar aferente mediada por PGs. Este aumento na síntese de PGs está relacionado a danos isquêmicos na medular renal.<sup>19</sup>

### **Anormalidade glomerular**

Embora a patogênese exata das alterações glomerulares não esteja totalmente definida, vários fatores etiológicos podem ser claramente enumerados: fagocitose mesangial de células falcizadas; glomerulonefrite por imunocomplexos devido a auto-antígenos liberados de túbulos isquêmicos; dano glomerular causado pela hiperfiltração e hipertrofia glomerular.<sup>10</sup> A manifestação clínica mais comum do dano glomerular é a proteinúria, que freqüentemente progride para níveis tão altos quanto na síndrome nefrótica, mas a hipercolesterolemia é incomum.<sup>17</sup> O prognóstico destes pacientes é ruim e cerca de 2/3 deles evoluem para insuficiência renal crônica (IRC).<sup>1</sup> Powars e cols.,<sup>1</sup> em estudo prospectivo, mostraram que a média de idade de início da insuficiência renal foi 23 anos nos pacientes SS, comparados com a média de idade de 50 anos para os pacientes com doença SC. O risco de insuficiência renal nos pacientes SS é aumentado nos indivíduos com haplótipo do gene  $\beta^s$  Central African Republic (CAR). Entre

os fatores possíveis preditores de insuficiência renal incluem-se hipertensão, proteinúria, anemia progressiva e hematuria. A IRC tem prognóstico ruim. O início é insidioso e, com freqüência, a primeira manifestação é a piora da anemia. Ocorre principalmente na 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> décadas de vida e progride rapidamente com deterioração do quadro clínico.<sup>1</sup>

A doença glomerular aguda pode ser observada na doença falciforme e manifesta-se por edema generalizado, albuminúria e níveis normais de complemento. O prognóstico desta doença é bom. A etiopatogenia desta manifestação está relacionada à deposição de complexos imunes devido a infecções estreptocócicas ou derivada de antígenos de epitélio de túbulos renais. Agregados de hemáceas falciformes também podem estar envolvidos na etiopatogenia da doença glomerular aguda, pois podem distender os capilares glomerulares e arteríolas aferentes e eferentes.<sup>16</sup>

### **Hematuria**

A hematuria é uma das anormalidades mais comuns entre as síndromes falciformes, ocorrendo também em indivíduos heterozigotos (AS). O sangramento parece ocorrer em consequência da obstrução da microvasculatura na *vasa recta* com resultante isquemia e infarto na medular renal. Em alguns casos pode ser causada por necrose papilar.

O sangramento em 80% dos casos é unilateral, principalmente envolvendo o rim esquerdo e, na minoria dos casos, pode ocorrer bilateralmente. Raramente, a hematuria pode ser maciça com formação de grandes coágulos e anemia importante.<sup>20</sup>

A maioria dos casos é autolimitada, e o manejo clínico, conservador. Recomenda-se repouso, hidratação parenteral para manutenção de fluxo urinário alto, alcalinização da urina e, quando necessária, transfusão sangüínea. A recidiva ocorre em 70% dos casos. Vasopressina e ácido epsilon-amino caproico (EACA) tem sido usado com resultados variáveis [infusão de DDAVP 0,3 microg/kg 12/12 horas, duas doses, a seguir três doses a cada 24 horas ou EACA 6-8 g/d].<sup>20</sup> O uso do antifibrinolítico (EACA inibe uroquinase), no entanto, deve ser cuidadoso, pois a formação de coágulos pode obstruir o sistema coletor. O DDAVP promove coagulação pelo aumento de fator VIII e atividade do fator Von Willebrand vascular (vWF), mas causam hiponatremia e hipoosmolaridade.

Se sangramento prolongado e intenso for unilateral ressecção local do segmento pode ser considerada.<sup>20</sup>

Outras causas não relacionadas a falcização também devem ser consideradas na investigação da hematuria e exames de imagem são recomendados. Davis e cols.<sup>21</sup> descrevem 22 pacientes masculinos e 11 femininos com idade variando entre 11-39 anos com carcinoma medular renal; 27 destes eram de etnia negra, nove tinham traço falciforme e um tinha Hb SC.<sup>21</sup>

### **Hormônios renais**

Embora o nível de eritropoetina (Epo) seja geralmente

alto nos pacientes SS, este aumento não é proporcional ao esperado para o grau de anemia. Provavelmente relacionado ao desvio para direita da curva de dissociação da hemoglobina observado nos pacientes falciformes. Com a progressão da insuficiência renal, os níveis de Epo caem, mas os pacientes SS requerem substancialmente doses mais altas de Epo para reposição do que o necessário para os pacientes com outras formas de insuficiência renal.<sup>22</sup> Há relatos de elevação de níveis de renina e aldosterona plasmáticos não somente nas condições de depleção de volume.<sup>9</sup>

Aos estudos de evidência indireta de ação das prostaglandinas (PGs) na manutenção de níveis de FG e FPRE acima dos normais, pela queda destes parâmetros após uso de AINES nos falcêmicos<sup>19</sup> seguiram-se estudos com medidas diretas de excreção PGs renais que evidenciaram pGE<sub>2</sub> normal e pGF<sub>2α</sub> diminuído e, portanto, um balanço anormal razão pGE<sub>2</sub>: pGF<sub>2α</sub> nos pacientes falciformes talvez responsável por algumas das características da nefropatia falciforme.<sup>23</sup>

### Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é raramente descrita, estando mais associada a episódios de hipovolemia com hipotensão e com *sepsis*. A recuperação da função ocorre na maioria destes casos. Entre outras causas descritas de IRA, está a síndrome de falência de múltiplos órgãos (SFMO), início súbito de disfunção de pelo menos dois órgãos maiores (p.ex. pulmões, fígado e rins) em vigência de episódio agudo de crise veno-oclusiva. A fisiopatologia não é muito clara, mas deve-se à oclusão difusa da microvasculatura e isquemia difusa com conseqüente disfunção de órgãos.<sup>24</sup> Causas adicionais de IRA são trombose de veia renal e terapia com AINES. Uma vez que a hipostenúria aumenta o risco de hipovolemia, o uso concomitante de potentes AINES para controle da dor pode agravar o decréscimo da FG e fluxo sanguíneo renal por inibição de PGs. Portanto, a terapia com AINES potentes como indometacina precisa ser limitada a cinco dias com ajuste de dose para os casos com evidência de disfunção renal.<sup>14</sup>

### Infecções do trato urinário

As infecções parecem ser freqüentes nas doenças falciformes, e as bactérias envolvidas são, principalmente, *E.Coli* e *Klebsiela/enterobacter sp.*<sup>1</sup>

### Hipertensão arterial

Apesar de ser freqüente na etnia negra, é incomum em pacientes com anemia falciforme.<sup>16</sup>

### Acompanhamento clínico e laboratorial

Enquanto nenhum tratamento comprovadamente mostrou ser efetivo para a nefropatia da doença falciforme, a literatura apresenta benefícios consistentes com o uso de

inibidores de enzimas conversoras de angiotensina (IECA) na redução da proteinúria.

Falk e cols.<sup>25</sup> utilizaram enalapril em dez pacientes com insuficiência renal moderada e biópsia, documentando prevalência de glomeruloesclerose focal segmentar (GEFS) em regime de curta duração, com redução em torno de 60% da proteinúria, mas recrudescimento após suspensão do enalapril. Outros estudos confirmam estes achados.<sup>26,27</sup> Supõe-se que bloqueadores de receptor angiotensina II (BRA) teriam efeitos semelhantes, mas ainda não foram estudados na anemia falciforme.<sup>8</sup>

Talvez o efeito dos inibidores das enzimas conversoras na proteinúria tenha impacto na progressão da insuficiência renal. Mas ainda necessitam-se estudos sobre o uso e efeitos em longo prazo dos inibidores em termo de alterações na hemodinâmica intraglomerular e potencial reversão da glomeruloesclerose focal segmentar precoce.<sup>8</sup>

Em modelos animais, o efeito protetor quanto à proteinúria pode ocorrer independente das alterações hemodinâmicas, enquanto o efeito em longo prazo de IECA e BRA nas alterações histológicas parece ser dependente do controle da pressão sistêmica e intraglomerular.<sup>8</sup>

A proteinúria é um importante preditor do risco de desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC). Pacientes com proteinúria e creatinina sérica normal mostram perda de 13% da FG e 16% do FPRE comparados com os controles SS sem proteinúria.<sup>18</sup>

O tratamento da IRC inclui o manejo das anormalidades bioquímicas, tratamento da anemia e complicações cardiovasculares. O uso da combinação eritropoetina recombinante/hidroxiuréia melhora o requerimento transfusional nos pacientes pré-díalise ou transplante.<sup>14</sup> Finalmente, diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal passam a ser considerados. A sobrevida em hemodiálise é semelhante à de outras patologias não diabéticas.<sup>14</sup> Em 1980, um primeiro estudo levanta 34 transplantes renais em trinta pacientes com doença falciforme com sobrevida em um ano do paciente e do transplante de 87% e 67% respectivamente.<sup>28</sup> Em 1987: 45 transplantes em quarenta receptores apresentaram sobrevida do paciente em um ano de 88%, e sobrevida do transplante em um ano de doador vivo, 82%, e doador cadáver, 62%.<sup>29</sup>

Estudo recente conduzido por Ojo e cols.<sup>30</sup> de 22.647 transplantes renais realizados entre 1984 e 1996, identificados através do United Network of Organ Sharing (UNOS), com 82 (0,4%) receptores, tendo a doença falciforme como causa primária de insuficiência renal, mostra a sobrevida do transplante em um ano semelhante aos de outras causas, 78% vs 77%, porém sobrevida em três anos de 48% vs 60%. A sobrevida do paciente foi significativamente mais baixa em um ano, 78% x 90%, em três anos, 59% x 81%.<sup>30</sup>

Na série de Ojo, os receptores falciformes tiveram uma média de sobrevida de 33 meses. Sabe-se que a taxa de mortalidade dos pacientes com insuficiência renal esta-

belecida é de até 50% em dois anos. A comparação da manutenção da diálise vs transplante varia com a experiência de cada centro. A morbidade do transplante renal no doente falciforme deve ser considerada. Há relato de piora da crise veno-oclusiva pos transplante e, finalmente, a recorrência da nefropatia 3,5 a 4,5 anos pós-transplante não analisada na série de Ojo.<sup>30,31</sup>

Um desafio se impõe aos hematologistas pediatras. A detecção precoce de proteinúria permitiria alguma forma de terapia para prevenir a progressão para a insuficiência renal? Qual a melhor metodologia? Como reconhecer as crianças de risco? Quais os fatores preditivos?

Estudo de Alvarez e cols.<sup>32</sup> em população de 120 crianças com doença falciforme comparou múltiplos métodos de acessar microalbuminúria (MA): valor absoluto, razão albumina/creatinina e valores na urina de 24 horas, e correlacionou-os com vários fatores de risco. Os valores de normalidade de MA variam com a idade, segundo Yokoyama.<sup>33</sup> Em relação à razão albumina/creatinina recomenda seguir o *guideline* da National Kidney Foundation MA, confirmada com o achado de 30-300 mg/g de creatinina. Alguns trabalhos consideram o *cut off* de 20 mg/g ao invés de 30 mg/g para MA positiva. Se albuminúria for maior que 300 mg/g de creatinina, considera-se macro albuminúria ou proteinúria.<sup>34</sup>

Alvarez e cols.<sup>32</sup> encontram em <10 anos prevalência de MA de 8%, enquanto os >10 anos, 19% (p= 0.018). O aumento da idade é fator de risco para MA, e há associação positiva com síndrome torácica aguda. Programa de transfusão crônica de início precoce (em menores de 9 anos) foi fator renoprotetor.<sup>32</sup>

Em outro estudo americano, McBurney e cols.<sup>35</sup> encontraram uma prevalência de MA em 142 crianças também de 19% e, neste estudo, hemoglobina (Hb)<8 g/dl e idade foram fatores de risco para MA. Wigfall e cols.<sup>7</sup> estudaram proteinúria persistente detectado em amostra única de urina por mais de seis meses em 442 pacientes com doença falciforme, e documentaram proteinúria em 6,2% de crianças e 12% de adolescentes. Associação positiva com baixas concentrações de Hb, altos índices de volume corpuscular médio (VCM) e contagens leucocitárias mais altas. Estudos prospectivos ainda são necessários para definir a relevância da MA na história natural e futura insuficiência renal na doença falciforme. Mas, baseado nos estudos em diabéticos, é recomendável o *screening* em amostra de urina para MA a partir de 10 anos de idade. Se positivo, repetir e coletar urina de 24 horas para confirmação e documentação de MA persistente.<sup>32</sup>

Embora a evidência de renoproteção do programa de transfusão regular de início precoce, as comorbidades relacionadas a transfusão não justificam sua indicação para profilaxia de complicações renais.<sup>32</sup> No estudo multicêntrico de hidroxiuréia (MSH) em anemia falciforme não se evidenciaram diferenças entre o braço com hidroxiuréia e o braço placebo em incidência de insuficiência renal 9,2% vs 9,5%.<sup>36</sup>

Em andamento estudo multicêntrico fase III do NIH (Baby HUG) com uso de hidroxiuréia (HU) desde a lactância, que pode mostrar a HU como renoprotetora. Estudo recente descreve três pacientes pediátricos com doença falciforme e nefropatia que haviam iniciado IECA com decréscimo da proteinúria; subsequentemente iniciaram também HU com adicional redução na proteinúria atingindo níveis sub-nefróticos próximos à faixa de normalidade.

Estudos usando tecnologia de *microarray* em ratos transgênicos mostraram expressão gênica distinta em modelos com fenótipos de dano renal crônico distintos. Alguns dos genes superexpressos integram vários diferentes processos fisiopatológicos. A identificação de genes pleiotrópicos torna-os candidatos a genes epistáticos (modificadores) se eles forem polimórficos na população de pacientes. Abrem-se assim novas vias de investigação que podem explicar os fenótipos da doença renal na doença falciforme e identificar várias vias metabólicas e novas possibilidades terapêuticas.<sup>38</sup>

#### Abstract

*Sickle cell disease is associated with glomerular and tubular structural abnormalities, hemodynamic changes and renal hormone synthesis alterations (erythropoietin, renin, prostaglandins). These changes appear in childhood with consequences including chronic anemia, increased blood flow and vaso-occlusion, especially within the renal medulla. In SS disease, the glomerular filtration rate (GFR) is markedly higher in young patients but this drops with age. As a consequence of abnormalities in the distal nephron function there is reduced capacity of urine acidification, potassium excretion and hyposthenuria. Among the clinical effects of the latter are polyuria, nocturia, enuresis and a susceptibility for dehydration. Abnormalities of the proximal tubular function include increased reabsorption of phosphates and b2 microglobulin and increased secretion of uric acid and creatinine. For this reason, creatinine clearance significantly overestimates the glomerular filtration rate making creatinine clearance inappropriate to detect early renal function impairment. Proteinuria occurs in 29-50% of over 10-years-old SS patients with 2/3 progressing to chronic renal failure. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitor proves to be successful to reduce proteinuria which may have an impact of the progression of renal failure. Microalbuminuria is a sensitive marker of sickle nephropathy that precedes proteinuria. In pediatric population a prevalence of 19% of microalbuminuria was observed; a percentage that increases with age and has a positive association with lower hemoglobin levels, higher leucocyte counts and acute chest syndrome. Screening for microalbuminuria is recommended from the age of 10 years old. A multicentric trial is ongoing with the aim of demonstrate potential benefits of early hydroxyurea therapy in the prevention of chronic organic lesions. (BabyHUG). . Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):279-284.*

**Key words:** Sickle cell disease; renal abnormalitie; proteinuria.

## Referências Bibliográficas

1. Powars DR, Elliot-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AI, Opas LM *et al.* Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Int Med* 1991;115:614-20.
2. FalkRJ, JenneteJC. Sickle cell nephropathy. *Adv Nephology* 1994; 23:133-47.
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectance and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330:1639-44.
4. Abbot KC, Hypolite IO, Agodoa LY. Sickle cell nephropathy at end-stage renal disease in the united States:patient characteristics and survival. *Clin Nephrol.* 2002;58:9-15.
5. Wesson DE. The initiation and progression of sickle cell nephropathy. *Kidney International* 2002;61:2277-86.
6. Zimmerman AS, Mortier NA, Schultz WH, Pickens CV, Howard TA, Ware RE. Increased glomerular filtration rate as an early marker of sickle nephropathy in young children with sickle cell anemia (abst.). *Pediatr Blood & Cancer.* 2004;42(6):495 Suppl: Am Soc Pediatr Hematol/Oncol, 17<sup>th</sup>, Annual Meeting Abstracts.
7. Wigfall DR, Ware RE, Burchinal MR, Kinney TR, Foreman JW. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2000;136:749-53.
8. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney International* 2000;57:1-8.
9. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000;63:205-11.
10. Serjeant GR. Sickle Cell Disease. Oxford, Oxford Medical Publications Third edition, p 301-325, 2001.
11. Vaamond CA, Oster JR, Strauss J. The kidney in sickle cell disease. In: *The Kidney in Systemic Disease* (ed. W. N. Suki and G. Eknoyan), pp 159-195. 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley and Sons, NY.
12. Stadius van Eps IW, Schouton IJ, Haar Romeny-Wachter CC, La Porte-Wijumam LW. The relation between age and urine concentrating capacity insickle cell disease. *Clin Chim Acta.* 1970;27:501-11.
13. Spector D, Zachary JB Sterioff S, Millan J. Painful crises following renal transplantation in sickle cell anemia. *Am J Méd.* 1978; 64: 835-9.
14. Johnson C. Renal complications of the sickle cell disease. Education Program Book, American Society of Hematology, pp44-50,1999.
15. De Fronzo RA. Hiperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int.* 1980;17:118-20.
16. Saad ATO. Alterações renais nas doenças falciformes. Manual de Diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília Anvisa, 2001.
17. Aparício SAJR, Mojiminiyi S, Kay JDS. Measurement of glomerular filtration rate in homozygous sickle cell disease: a comparison of Cr-EDTA clearance, creatinina clearance ,serum creatinine and  $\beta$ 2-microglobulin. *J Clin Pathol.* 1990;43:370-2.
18. Guasch A, Cua M, Mitch WE. Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. *Kidney Int.* 1996;49:786-9.
19. Allon M, Lawson L, Eckman JR, Delaney V, Bourke E. Effects of nonsteroid antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int.* 1988;34:500-6.
20. The Management of Sickle Cell Disease. NIH Publication, 4<sup>th</sup> edition. 2004, pp 123.
21. Davis CJ, Mostof FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma: a seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Path.* 1995;19:1-11.
22. Steingberg MH. Erythropoietin for the anemia of renal failure in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1369-70.
23. DeJong PE, Salch AW, Stadius van Eps LW. Urinary prostaglandins in sickle cell nephropathy. *Clin Nephrol.* 1984;22:212-13.
24. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: A potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episode *Am J Med.* 1994;96:155-62.
25. Falk RJ, Scheimann J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennete JC. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin converting enzyme. *N Engl J Med.* 1992;326:910-5.
26. Aoki RY, Saad STO. Enalapril reduces albuminuria of patients with sickle cell disease. *Am J Med.* 1995;98:432-5.
27. Foucan L, Bourhis V, Bangou J, Meraut L, Etienne-Julan M, Salmi RL. A randomized trial of captopril for microalbuminuria in normotensive adults with sickle cell anemia. *Am J Med.* 1998; 104:339-42.
28. Chatterjee SN. National study on natural history of allografts in sickle cell disease *Nephron* 1980;25:199-201.
29. Chatterjee SN. National study on natural history of allografts in sickle cell disease. A second report. *Transplant Proc.* 1987;19:33-35.
30. Ojo AO, Goveaerts TG, Schmouder RL, Leichtman AB, Leavey SF, Wolfe RA, *et al.* Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1999;67:291-5.
31. Montgomery R, Zibaki G, Hill GS, Ratner LE. Renal transplantation in pacientes with sickle cell nephropathy. *Transplantation.* 1994; 58:618-20.
32. Alvarez O, Montane B, Lopez G, Wilkinson J, Miller T. Early blood transfusion protect against microalbuminúria in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:71-6.
33. Yokoyama H, Uchigata Y, Otani T, Tomioka M, Kodoma K, Omori Y. Changes of albumin concentrations in the first morning urine according to age and sex in 2990 healthy children and adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993;21:167-70.
34. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and estratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-S266.
35. McBurney PG, Hanevold CD, Hernandez CM, Walter JL, McKie KM. Risk factor for microalbuminúria in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002;24:473-7.
36. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A *et al.* Effects of hydroxiurea on mortality and morbidity in adults sickle cell anemia. Risk and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289:1645-51.
37. Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE. Enalapril e hidroxiurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:982-5.
38. Rybicki AC, Fabry ME, Dopes MD, Kaul DK, Nagel RL. Differential gene expression in the kidney of sickle cell trnsgenic mice: upregulated genes. *Blood Cells, Molecules and Disease.* 2003; 31:370-80.

O tema apresentado e o convite ao autor constam da pauta elaborada pelo co-editor, prof. Rodolfo Delfini Caçado.

Avaliação: Co-editor e um revisor externo.  
Publicado após revisão e concordância do editor.  
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 11/04/2007  
Aceito: 17/05/2007