

Gravidade da doença renal cística adquirida determina melhora da anemia da insuficiência renal crônica

H.M. BEZERRA, G.P.M. MAIA, F.A. BEZERRA NETO, M. SERRA, J.B. DE ALMEIDA

Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte e Instituto de Radiologia de Natal, Natal, RN.

RESUMO — OBJETIVO. Identificar correlação entre duração do tratamento dialítico, gravidade da doença renal cística adquirida (DRCA) medida pelo tamanho dos cistos e seu efeito sobre a correção espontânea da anemia.

MATERIAL E MÉTODOS. Foram selecionados dez pacientes, seis do sexo masculino e quatro do feminino, com mais de cinco anos em tratamento dialítico. Nenhum paciente selecionado tinha doença renal policística bilateral como doença primária. A avaliação renal foi feita com ultra-sonografia. DRCA foi caracterizada pela presença de quatro ou mais cistos em cada rim. Os maiores cistos foram medidos para efeito de correlação. O diagnóstico da anemia foi estabelecido pelo valor do hematócrito e da hemoglobina séricos. Foram analisados, também, uréia, creatinina, albumina, ferro, capacidade total de combinação do ferro e o percentual de saturação da transferrina séricos.

INTRODUÇÃO

A doença renal cística adquirida (DRCA) é definida como o surgimento de mais de quatro cistos bilateralmente, nos rins primitivos, de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) terminal submetidos a tratamento dialítico por longo tempo, cuja doença renal primária não era doença cística (figura)¹⁻⁴. A incidência de DRCA em pacientes submetidos à hemodiálise tem sido descrita variando de 22 a 79,3%^{1,5-8} ou até mesmo a 92%⁹. A DRCA pode, eventualmente, trazer como complicação cistos hemorrágicos¹⁰, hemorragia retroperitoneal¹¹ e carcinoma renal^{6,7,11-14} que aumentam a morbidade e a mortalidade dessa doença.

O surgimento de cistos em rins de alguns pacientes com doença renal crônica grave foi primariamente descrito por Simon, em 1847, em pacientes com glomerulonefrite subaguda. Mas somente em 1977, Dunnill *et al.*, em estudo de necrópsias, reconheceram a DRCA como estando associada a pacientes com doença renal crônica terminal submetidos à hemodiálise crônica¹⁵. Desde então, muitos estudos têm sido publicados sobre tais cistos, que podem atingir desde 1mm¹¹ a 3cm de diâmetro¹⁻⁴, ocorrendo tanto na medula como no córtex renal¹¹.

RESULTADOS. Os pacientes estavam adequadamente dialisados (uréia e creatinina séricas = $98,7 \pm 35\text{mg/dL}$ e $9,7 \pm 2,7\text{mg/dL}$, respectivamente), com bom estado nutricional (albumina sérica = $4,5 \pm 0,5\text{g/dL}$), e tinham razoável reserva de ferro (ferro sérico = $80 \pm 34\text{mg/dL}$). A prevalência de DRCA foi de 80%. Não detectamos nenhum sinal ultra-sonográfico de malignidade nesses cistos. Houve correlação significativa entre tempo de diálise e hematócrito ($R = 0,70$; $p < 0,05$). O tamanho dos cistos teve correlação direta e significativa com os valores do hematócrito ($R = 0,74$; $p < 0,05$).

CONCLUSÕES. Os resultados mostram que a melhora espontânea da anemia observada nos pacientes em diálise crônica se correlaciona de forma significativa com a gravidade da doença renal cística adquirida. Isso sugere uma atividade funcional dos cistos renais na produção de eritropoetina.

UNITERMOS. Insuficiência renal crônica. Doença renal cística adquirida. Anemia. Eritropoetina. Hemodiálise.

A incidência de carcinoma de células renais decorrente de uma malignização dos cistos é controversa, variando de menos de 1,4 a 7,1%^{5-8,16}. Melhora espontânea da anemia tem sido observada nos pacientes portadores de DRCA, em que este achado, talvez, seja decorrente da produção endógena de eritropoetina pelos cistos adquiridos^{17,18}. Há um relato publicado correlacionando a melhora da anemia com o número de cistos na DRCA¹⁷. Todavia, não há trabalhos correlacionando o tamanho dos cistos com o grau de anemia. Por esta razão, desenhamos um protocolo com pacientes no qual correlacionamos o tempo em programa regular de hemodiálise, desenvolvimento da DRCA, melhora da anemia e tamanho dos cistos.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Foram selecionados dez pacientes, seis do sexo masculino e quatro do feminino, com idade média de $34,8 \pm 9,5$ anos, que se encontravam em programa hemodialítico há pelo menos 62 meses (média $84,9 \pm 24,1$ meses). Nenhum paciente estava sob terapêutica com eritropoetina recombinante humana, nem



Fig. - Imagem ultra-sonográfica com múltiplos cistos bilaterais de um dos pacientes avaliados neste estudo.

Tabela — Dados para correlação entre o tempo de diálise (TD) em meses, o hematócrito (HT) em % e o tamanho dos cistos (TC) em mm dos dez pacientes estudados

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TD	62	63	69	69	72	81	83	99	120	131
HT	22	21	21	30	35	35	32	24	33	46
TC	Ausente	11.3	10.6	13.0	8.7	16.7	21.6	Ausente	29.6	31.7

havia recebido transfusão sanguínea nos últimos quatro meses. As principais causas de IRC, nesses pacientes, foram hipertensão arterial (40%), glomerulonefrite crônica (40%), nefropatia túbulo-intersticial crônica (10%) e síndrome de Alport (10%). Os pacientes encontravam-se clinicamente estáveis e todos eram anúricos. O estudo foi realizado sob o consentimento de todos os pacientes.

Métodos

Avaliação ultra-sonográfica — A avaliação renal foi estabelecida por estudo ultra-sonográfico, que, apesar de menos sensível que a tomografia computadorizada, proporciona um método mais apropriado para uma seleção geral^{19,20}. Foi utilizado um aparelho *Tosbee*, modelo SSA 240, com frequência do transdutor de 3,75 mega Hertz, utilizando-se cortes longitudinal no maior eixo, transverso e oblíquo. As imagens foram obtidas e avaliadas por um radiologista que não conhecia a história clínica dos pacientes. Ao exame ultra-sonográfico, o número total de cistos não foi registrado pela impossibilidade prática de contá-los, visto que eram inúmeros. Verificamos somente a presença ou não de mais de três cistos em cada rim, bem como o tamanho dos maiores cistos em cada rim avaliado. Por causa da alta prevalência de um ou dois cistos em rins normais na

população em geral, optamos, como critério de DRCA, a presença de quatro ou mais cistos bilaterais¹. Os critérios ultra-sonográficos, para firmar ou presumir a presença de cistos, foram a ausência de ecogenicidade interna, cistos com contornos bem definidos e regulares, e aumento acústico.

Avaliação laboratorial — Na rotina laboratorial, foram avaliados hematócrito, hemoglobina, hematocopia, ferro sérico, capacidade total de combinação do ferro, percentual de saturação de transferrina, além da uréia, creatinina e proteínas séricas. O diagnóstico da anemia foi estabelecido por meio do valor do hematócrito e da taxa de hemoglobina. Na análise estatística dos dados foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Pearson com valor de significância estabelecido em nível de 5% (p<0,05).

RESULTADOS

Os pacientes estavam adequadamente dialisados, visto que apresentavam uréia e creatinina séricas com média de 98,7 ± 35mg/dL e 9,7 ± 2,7mg/dL, respectivamente. Além disso, apresentavam-se em bom estado nutricional, com albumina plasmática média igual a 4,5 ± 0,5g/dL. Os níveis de ferro e capacidade total de combinação do ferro séricos fo-

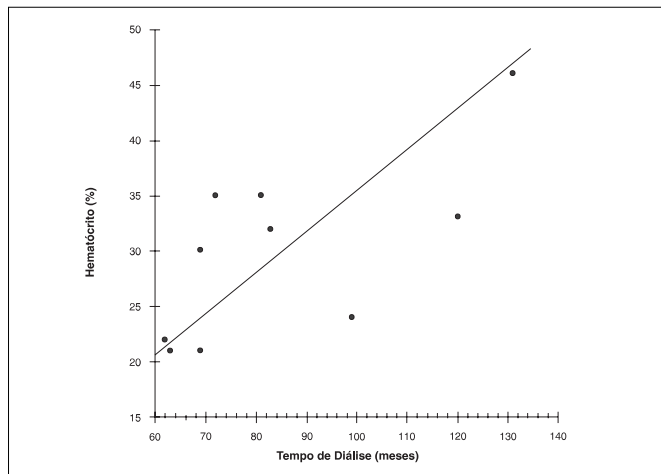


Gráfico 1 — Correlação entre o tempo de diálise (TD) e os valores de hematócrito (HT) dos dez pacientes estudados ($R=0,70$; $p<0,05$).

ram, em média, 80 ± 34 mg/dL (normal = 60 a 160mg/dL) e 270 ± 79 mg/dL (normal = 250 a 400mg/dL), respectivamente.

Em nosso estudo, a prevalência de DRCA, nos dez pacientes com mais de 62 meses em hemodiálise, foi de 80%, ou seja, apenas dois não apresentavam doença renal cística adquirida (tabela). No grupo com DRCA, todos os pacientes apresentavam mais de quatro cistos bilateralmente, exceto um deles, que mostrava cistos em apenas um rim; a impossibilidade de se detectar cistos no rim contralateral pode ter sido decorrente da limitação do método empregado, em que, talvez, o uso de tomografia computadorizada pudesse detectar os possíveis cistos que passaram imperceptíveis ao ultra-som.

Não foram encontradas em nenhum dos rins, quaisquer alterações ultra-sonográficas que sugerissem carcinoma renal, tais como cistos com contornos irregulares, paredes espessas e presença de ecos internos¹. Houve correlação significativa entre o tempo de diálise (TD) e o hematócrito (HT) ($R=0,70$; $p<0,05$), como se observa no gráfico 1. Os seis pacientes há mais de 70 meses em hemodiálise apresentaram os maiores hematócritos, exceto o paciente 8 (tabela), que, apesar de estar em programa dialítico há 99 meses, apresentava baixo hematócrito, porém não tinha desenvolvido DRCA, o que talvez explique o seu grave grau de anemia.

O tamanho dos cistos (TC) correlacionou-se diretamente de forma significativa com a elevação do hematócrito ($R=0,74$; $p<0,01$), como se observa no gráfico 2. Os maiores cistos renais associaram-se aos mais elevados hematócritos, principalmente nos pacientes que estavam em programa de diálise há mais de 70 meses (tabela).

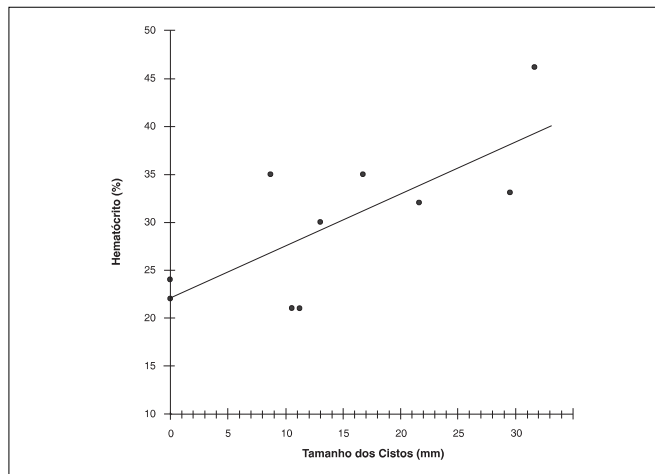


Gráfico 2 — Correlação entre o tamanho dos cistos (TC) e os valores de hematócrito (HT) dos dez pacientes estudados ($R=0,74$; $p<0,01$).

DISCUSSÃO

Doença renal cística adquirida (DRCA) tem sido, frequentemente, associada com terapia dialítica crônica^{1,12,13,15,21-23}. Contudo, não está claro se a diálise é um pré-requisito ou se a insuficiência renal crônica, por si só, pode levar à formação desses cistos, visto que a DRCA pode ocorrer mesmo em pacientes com IRC que nunca foram dialisados¹.

Em nosso estudo, o desenvolvimento da DRCA relacionou-se com a duração do tratamento dialítico. Com exceção dos pacientes 1 e 8, a maioria deles (80%), com mais de cinco anos em hemodiálise, apresentava múltiplos cistos renais bilaterais. Esse dado sugere que essa modalidade terapêutica pode não ser o fator desencadeante da formação cística na DRCA, mas, com certeza, é um fator muito importante na progressão dos cistos renais, visto que os maiores cistos foram encontrados nos pacientes há mais tempo em hemodiálise (tabela). Permanecem obscuros os mecanismos que levam à formação dos cistos na DRCA. Fatores como obstrução dos túbulos por proliferação do epitélio tubular, fibrose intersticial, cristais de oxalato de cálcio intratubulares¹⁵, além de retenção de fatores renotrópicos (substâncias cistogênicas) alterando a membrana basal, têm sido propostos como causa de formação de cistos na DRCA⁵. A ausência de cistos extra-renais sugerem que eventos locais estejam primariamente implicados no surgimento dos cistos renais. A ativação de protoncogens e liberação de fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidermal, surgem para compensar a perda de alguns néfrons. Contudo, esta resposta pode levar à hiperplasia tubular e à formação cística²⁴ e, em alguns casos, a mutações e ao

desenvolvimento de adenocarcinoma renal após período prolongado de tempo. A presença de um epitélio com borda em escova na membrana luminal, mais a composição do líquido dos cistos similar à composição plasmática, sugere que a origem dos cistos seja primariamente da proliferação de células do epitélio do túbulo contorcido proximal^{2,3}. Independentemente das várias hipóteses descritas, inúmeras questões podem ser levantadas com relação à funcionalidade dos cistos renais adquiridos.

Uma melhora importante da anemia foi observada na maioria dos pacientes com DRCA. Contudo, esta melhora tornou-se bem mais evidente naqueles que apresentavam os maiores cistos (tabela), de tal forma que foi possível fazer uma correlação direta significativa entre o tamanho dos cistos e os valores dos hematócritos desses pacientes (gráfico 2). A referida observação indica que os cistos renais são, provavelmente, produtores de eritropoetina e que a quantidade de eritropoetina endógena produzida deve ser proporcional à massa cística total. Uma associação entre o desenvolvimento de cistos renais e um aumento da produção da eritropoetina endógena com indução eventual de policitemia, em pacientes com doença renal crônica terminal, foram, recentemente, descritos na literatura, o que suporta nossos achados^{17,18}.

Apesar de o aumento do hematócrito ser um aspecto positivo no que diz respeito à qualidade de vida dos pacientes renais crônicos, não sabemos se a melhora da anemia é decorrente somente da funcionalidade dos cistos ou significa um estágio precoce de desenvolvimento do adenocarcinoma renal. Embora esses cistos carreguem uma baixa potencialidade neoplásica²⁵, os achados ultra-sonográficos mostraram que eles apresentavam características benignas. Não obstante, é de fundamental importância o acompanhamento ultra-sonográfico e tomográfico renal desses pacientes.

Em conclusão, os resultados deste trabalho sugerem que os cistos renais da DRCA são, provavelmente, produtores de eritropoetina, e que quanto maior a gravidade da doença renal cística, ou seja, quanto maior o tamanho dos cistos, o que depende da duração da terapêutica dialítica, maior a sua atividade funcional. Entretanto, a comprovação definitiva dessa correlação só será possível quando pudermos medir os níveis plasmáticos de eritropoetina desses pacientes. Por último, a melhora da anemia reduz a necessidade de transfusões sanguíneas, evitando a transmissão de doenças por hemoderivados, além de diminuir os custos do tratamento, por reduzir a necessidade de administração de eritropoetina recombinante humana.

SUMMARY

Improvement on anemia in acquired cystic disease of the end-stage kidney

Objective — To identify a correlation between dialysis treatment duration and severity of acquired cystic disease of the end-stage kidney measured by cyst sizes; and assess its effect on spontaneous improvement of anemia.

Materials and Methods — Ten patients, 6 males and 4 females were selected, who have been on hemodialytic treatment for more than 5 years. There was no patient selected with autosomal dominant polycystic kidney disease. The renal evaluation has been made through ultrasonographic studies. Acquired cystic disease of the end-stage kidney was characterized by finding four or more cysts in both kidneys. The largest cysts were measured for correlation effect. The diagnosis of anemia was established by hematocrit and hemoglobin serum values. It has also been analyzed serum urea, creatinine, albumin, iron, total iron-binding capacity and the per cent saturation of serum transferrin were tested.

Results — The patients were properly dialysed (serum urea and creatinine = $98.7 \pm 35\text{mg/dL}$ e $9.7 \pm 2.7\text{mg/dL}$, respectively). They were in good nutritional shape (serum albumin = $4.5 \pm 0.5\text{g/dL}$) and had normal serum iron level (serum iron = $80 \pm 34\text{mg/dL}$). The prevalence of acquired renal cystic disease was 80%. No finding of malignancy has been detected in these cysts. There was a significant correlation between time on dialysis treatment and hematocrit values ($R=0.70$; $p<0.05$). Cyst sizes had a direct and significant correlation with hematocrit levels ($R = 0.74$; $p < 0.05$).

Conclusion — These results show that spontaneous improvement on anemia seen in patients on chronic dialysis has a significant correlation with the severity of acquired cystic disease of the end-stage kidney. Our data suggest a functional role of acquired kidney cysts on endogenous erythropoietin production [Rev Ass Med Brasil 1997; 43(1):4-8.]

KEY WORDS: End-stage kidney disease. Acquired cystic kidney disease. Anemia. Erythropoietin. Hemodialysis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narasimham N, Golper TA, Wolfson M, Rahatzad M, Bennett WM. Clinical characteristics and diagnostic considerations in acquired renal cystic disease. *Kidney Int* 1986; 30: 748-52.
2. Grantham JJ. Acquired cystic disease. *Kidney Int* 1991; 40: 143-52.

3. Ishikawa I. Acquired cystic disease: mechanism and manifestation. *Semin Nephrol* 1991; 11: 671-76.
4. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine* 1990; 69: 217-21.
5. Gehrig Jr. JJ, Gottheiner TI, Swenson RS. Acquired cystic disease of the end-stage kidney. *Am J Med* 1985; 79: 609-20.
6. Grantham JJ, Levine E. Acquired cystic disease: replacing one kidney disease with another. *Kidney Int* 1985; 28: 99-105.
7. Hughson MD, Buchwald D, Fox M. Renal neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 592-601.
8. Ishikawa I. Uremic acquired cystic disease of kidney. *J Urol* 1985; 26: 101-8.
9. Jabour BA, Ralls PW, Tang WW et al. Acquired cystic disease of the kidney. Computed tomography and ultrasonography appraisal in patients on peritoneal and haemodialysis. *Invest Radiol* 1987; 22: 728-32.
10. Allan PL. Ultrasonography of the native kidney in dialysis and transplant patients. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 557-67.
11. Rudge CJ. Acquired cystic disease of the kidney: serious or irrelevant? *Br Med J* 1986; 293: 1.186-7.
12. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N et al. Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 452-8.
13. Levine E, Slusher SL, Grantham JJ, Wetzel LH. Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients: a prospective longitudinal CT study. *Am J Roent* 1991; 156: 501-6.
14. Levine E, Grantham JJ, Mac Dougall ML. Spontaneous subcapsular and perinephric hemorrhage in end-stage kidney disease: clinical and CT findings. *Am J Roent* 1987; 148: 755-8.
15. Dunnill MS, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidney: a hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis. *J Clin Pathol* 1977; 30: 868-77.
16. Sasagawa I, Terasawa Y, Imai K, Sekino H, Takahashi H. Acquired cystic disease of the kidney and renal carcinoma in haemodialysis patients: ultrasonographic evaluation. *Br J Urol* 1992; 70: 236-9.
17. Edmunds ME, Devoy M, Tomson CR et al. Plasma erythropoietin levels and acquired cystic disease of the kidney in patients receiving regular hemodialysis treatment. *Br J Haematol* 1991; 78: 275-7.
18. Schillinger F et al. Erythropoiesis in dialysis patients with acquired cystic kidney disease. *Nephron* 1994; 66: 119-20.
19. Manns RA, Burrowes FG, Adu D, Michael J. Acquired cystic disease of the kidney: ultrasound as the primary screening procedure. *Clin Radiol* 1990; 41: 248-9.
20. Kutcher R, Amodio JB, Roseblatt R. Uraemic renal cystic disease: value of sonographic screening. *Radiology* 1983; 147: 833-5.
21. Yokoyama O, Miyazaki K, Ishida T et al. Clinical evaluation of renal cell carcinoma and acquired cystic disease of the kidney in long-term dialysis patients. *Hinyokika Kiyo* 1991; 37: 107-12.
22. Levine E, Grantham JJ, Slusher SL, Greathouse JL, Krohn BP. CT of acquired cystic kidney disease and renal tumors in longterm dialysis patients. *Am J Roent* 1984; 142: 125-31.
23. Thomson BJ, Jenkins AAS, Allen PL, Elton RA, Winney RJ. Acquired cystic disease of the kidney in patients with end stage chronic renal function: a study of prevalence and aetiology. *Nephrol Dial Transplant* 1986; 1: 38-43.
24. Herrera GA. C-erb B-2 amplification in cystic renal disease. *Kidney Int* 1991; 40: 509-12.
25. Jenkins DA, Temple RM, Winney RJ et al. Effect of treatment mode on the natural history of acquired cystic disease of the kidney in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 613-7.