

## **NEFROPATIA FALCIFORME**

Camila Borges Bezerra Teixeira

### **Introdução**

A anemia falciforme é uma das doenças hematológicas hereditárias mais frequentes no mundo e pode gerar diversas anormalidades estruturais e funcionais no rim, nos diversos compartimentos, caracterizando uma entidade chamada de nefropatia falciforme. Em função do seu grande metabolismo e alto consumo de oxigênio, o rim se torna muito susceptível aos eventos decorrentes da hipóxia, principalmente nas regiões justamedular e medular, na qual somam-se ainda os impactos da hipertonicidade, acidose, fluxo sanguíneo mais lentificado na vasa recta e menor oferta de oxigênio.

### **Fisiopatologia**

A hipóxia relativa associada a hipertonicidade e acidose nos níveis mais profundos da medula renal, favorecem a polimerização da hemoglobina S (HbS) desoxigenada, com consequente falcização das hemácias, diminuição do aporte sanguíneo, lesão isquêmica e microinfartos renais. Existem duas teorias que tentam explicar a fisiopatologia da nefropatia falciforme.

Uma delas, proposta por Becker et al (2011), fala de que, como consequência da lesão isquêmica, há liberação de prostaglandinas vasodilatadoras locais, que promovem vasodilatação, aumento do fluxo plasmático renal efetivo e da taxa de filtração glomerular. Dessa sequência surge o mecanismo inicial de lesão glomerular, que é a hiperfiltração, podendo levar a albuminúria, hiperplasia endotelial e até esclerose glomerular.

A outra, de Nath and Katusic, classifica as manifestações renais em dois fenótipos: o da disfunção endotelial com hemólise e o da viscosidade vaso-oclusiva. No primeiro fenótipo, o heme acumulado decorrente da hemólise, se acumula na barreira de filtração glomerular, quebra a permeabilidade seletiva gerando proteinúria, hiperfiltração e glomerulopatia. Além disso, o heme tem atividade pró-inflamatória, levando a dano endotelial direto. No segundo fenótipo, os eventos de vaso-oclusão pela hiperviscosidade levam a hipóxia relativa e lesão tubular de

isquemia-reperfusão, normalmente limitados aos néfrons medulares, se manifestando com hematúria, necrose papilar e acidose tubular.

Estudos em ratos com perfil semelhante ao fenótipo falciforme mostram que a isquemia renal resulta em falha na fosforilação de proteínas da vias de sinalização MAPK/Akt, ERK1/2 (p42/44) e JNK(p44/46), as quais influenciam respostas inflamatórias, de sobrevivência, proliferação, migração e diferenciação celular. Como resultado, há aumento na expressão de TNF- $\alpha$ , uma citocina inflamatória que contribui para o aumento da sensibilidade renal a isquemia, nestes ratos.

### **Glomerulopatia**

As lesões glomerulares descritas incluem proliferação mesangial, espessamento e duplicação da membrana basal glomerular e glomeruloesclerose. Acredita-se que esse padrão de glomerulonefrite membranoproliferativa seja decorrente da fagocitose, por células mesangiais, das hemácias falcizadas em alças capilares, estimulando a expansão mesangial e a deposição de nova membrana basal.

A etiologia da hiperfiltração é multifatorial, e engloba a liberação dos vasodilatadores (prostaglandinas e óxido nítrico), a anemia estimulando aumento do débito cardíaco e vasodilatação renal e a quebra dos grupamentos heme em excesso gerando monóxido de carbono, que age também como vasodilatador local.

A glomerulomegalia não tem ainda sua etiologia completamente bem definida, mas a teoria mais aceita reforça que a hiperperusão levando a hiperfiltração aumenta o aporte de sal e água no túbulo proximal, aumentando a reabsorção neste segmento, o que determina aumento do consumo local de oxigênio e consequente estímulo para os processos de metabolismo mitocondrial e respostas celulares adaptativas que geram hipertrofia tubular proximal e, a longo prazo, do glomérulo como um todo, aumentando o volume renal. . O tamanho glomerular tende a aumentar com o envelhecimento do paciente, com o padrão de congestão capilar já se manifestando desde a infância, por volta dos 2 anos.

Desse modo, hiperfiltração, proteinúria e aumento renal são as manifestações clínicas mais precoces da nefropatia falciforme, podendo ser evidenciadas já desde a infância, por volta dos 3 anos. O achado histopatológico mais frequente é o de glomeruloesclerose segmentar e focal, por vezes secundário a hiperfiltração.

### **Vasculopatia Renal**

A doença falciforme exibe um perfil de perfusão paradoxal, marcada pela coexistência de hipoperfusão em leitos da microcirculação ocluídos por hemácias falcizadas com hiperperfusão na macrocirculação como tentativa de compensação. Nos pacientes mais jovens, há aumento do débito cardíaco e do volume plasmático associado a diminuição da resistência vascular periférica, o que aumenta o fluxo sanguíneo e plasmático renal e a taxa de filtração glomerular, mas diminui a fração de filtração em função da perda mais pronunciada de néfrons justamedulares. Com o envelhecimento, essa hiperfiltração compensatória vai se perdendo à medida que se evolui para doença renal crônica.

### **Disfunção Tubular**

A hiperfunção do túbulo proximal e a dificuldade de concentração urinária com defeito de acidificação, sem alterações na capacidade de diluição da mesma, são manifestações típicas e precoces da nefropatia falciforme. Nesses pacientes, a concentração urinária máxima depois de 8 a 10 horas de privação de água chega a 400–450 mOsm/kg e o defeito piora com o envelhecimento. Na infância, pode se manifestar como enurese e poliúria, sendo importante fator de risco para desidratação.

Inicialmente, o aumento de TFG, aumenta o aporte de sódio ao túbulo proximal, com um hiperfuncionamento desse segmento, comprovado pelo aumento da absorção de b2-microglobulina e de fosfato e aumento da secreção de ácido úrico e creatinina e do transporte máximo para amino hipurato. Com o tempo, o aumento da demanda metabólica gera dano tubular. Os eventos vaso-oclusivos da hiperviscosidade que diminuem o fluxo sanguíneo a medula e o aporte de sódio, a logo prazo, também contribuem para fibrose medular e destruição dos túbulos coletores.

A falcização das hemácias e congestão da vasa recta, resultando em isquemia medular, compromete a reabsorção de solutos no segmento ascendente da alça de Henle e a capacidade da vasa recta em otimizar os mecanismos de contracorrente, reduzindo a osmolaridade intersticial. Isso tem implicações na reabsorção de água mediada por hormônio anti-diurético no túbulo coletor, dificultando a capacidade de concentração urinária. Além disso, os ciclos recorrentes de isquemia e infarto, vão causando rarefação da vasa recta, formação aleatória de circulação colateral e perda de segmentos da alça de Henle que chegariam até porções mais profundas da medula. A capacidade de diluição se mantém intacta, uma vez que o processo depende majoritariamente dos néfrons corticais.

O defeito na acidificação urinária (acidose tubular distal incompleta) ocorre em aproximadamente 38% dos casos, principalmente nos pacientes que desenvolvem disfunção renal. Gerar e manter um gradiente de prótons adequado para a excreção de ácido requer processos dependentes de energia, o que fica comprometido em função da isquemia medular. Tem sido associado também a atividade hemolítica mais pronunciada.

A dificuldade de excreção de potássio, provavelmente reflete a resistência do túbulo distal a aldosterona. A fibrose medular também estimula a produção de renina e angiotensina, o que favorece o desenvolvimento de hipercalemia.

Como tentativa de compensar a disfunção tubular distal, há estímulo ainda maior para aumento da reabsorção tubular proximal, principalmente de sódio e fósforo, piorando a hipertrofia desse segmento do néfron. Os pacientes podem apresentar hiperfosfatemia e aumento dos níveis de FGF 23, na tentativa de otimizar o efeito fosfatúrico.

### **Hematúria**

A veia renal esquerda, muitas vezes encontra-se comprimida entre a aorta e a artéria mesentérica superior (fenômeno de nutcracker). Nos pacientes com anemia falciforme, essa compressão dificultando e lentificando o fluxo sanguíneo, favorece a falcização das hemácias nos capilares peritubulares, o aumento da hiperviscosidade podendo causar trombose na vasa recta e piora o estado de hipóxia relativa na medula renal. Esses eventos podem levar a necrose de

papila, infarto renal ou rupturas vasculares, que podem todos se manifestar com hematúria microscópica ou macroscópica.

Estima-se uma prevalência de hematúria em 13% a 30% nos pacientes com anemia falciforme, pior com relação a idade do paciente, tempo de doença e no sexo masculino.

Importante lembrar da associação de anemia falciforme com carcinoma de medula renal, que pode se manifestar também com hematúria macroscópica., associada ou não a dor, massa renal e sintomas constitucionais. É um tumor raro, localmente invasivo, de crescimento rápido, de incidência em pacientes jovens e que pode evoluir a óbito em 2 anos.

### **Lesão Renal Aguda**

Estima-se que a ocorrência seja em 4-10% dos pacientes hospitalizados, sendo mais frequente nos pacientes com síndrome torácica aguda, do que naqueles com crise álgica. A creatinina torna-se um marcador de filtração glomerular inadequado na doença falciforme, uma vez que existe uma secreção tubular relativamente aumentada no segmento proximal. Assim, mesmo em pacientes com creatinina normal em crises álgicas, lesão tubular subclínica pode ocorrer, como já mostrado em trabalhos que demonstraram aumento de quase 2 vezes na excreção urinária de NGAL.

Muitos são os fatores que predisõem a lesão renal aguda na doença falciforme, sendo os principais depleção de volume, rabdomiólise, infecções, uso excessivo de anti-inflamatórios não esteroidais nas crises álgicas e repercussões das lesões de outros órgãos nas crises vasooclusivas.

### **Evolução para Doença Renal Crônica**

A progressão para doença renal crônica ocorre pela interação de diversos processos que envolvem todos os compartimentos renais (vascular, glomerular, tubular e intersticial).

- Injúria glomerular hemodinâmica  
O aumento do fluxo plasmático renal e a hiperfiltração geram danos no endotélio capilar, nos podócitos, na barreira de filtração glomerular podendo gerar proteinúria, que por sua

vez estende a lesão ao compartimento túbulo intersticial. O dano podocitário leva a adesões focais, glomeruloesclerose segmentar e focal e inflamação intersticial.

- Aumento glomerular

Gera aumento na tensão nas paredes dos capilares glomerulares, mesmo quando a pressão intraglomerular ainda não está aumentada, gerando também dano endotelial, aos podócitos e a barreira de filtração glomerular, e áreas de desnudamento da membrana basal (se a hipertrofia podocitária não acompanhar a hipertrofia glomerular)

- Feedback endotélio- podócito/pericito

Existe um importante mecanismo de troca de informações entre o endotélio e os podócitos, a fim de garantir a funcionalidade e integridade recíproca. A disfunção endotelial pode promover a ativação de um estado pró-inflamatório (aumentando mediadores como endotelina 1 e fator de necrose tumoral) que causam lesão podocitária e proteinúria. Adicionalmente, ativam um estado pró-coagulante que promove a formação de microtrombos nas alças capilares. Todos os processos contribuem para as manifestações histológicas de GESF, glomerulonefrite membranosa proliferativa e microangiopatia trombótica. Os pericitos dependem de estímulos de um endotélio saudável. Quando isso não acontece, eles não conseguem mais controlar de maneira adequada o fluxo sanguíneo medular e se transformam em miofibroblastos estimulando fibrose intersticial e progressão para doença renal crônica.

- Lesão Renal induzida pela hemólise

Hemoglobinúria leva a incorporação de hemoglobina S, seguida por quebra intracelular liberando heme e ferro, que pode se acumular nas células tubulares. A exposição constante das células tubulares a proteína heme também induz DRC, uma vez que o heme é um ligante para o Toll-like receptor 4 (TLR-4) presente no endotélio, mesângio, células epiteliais tubulares e podócitos, promovendo estímulo pró-inflamatório. Além disso, promovem proliferação de células musculares lisas, que são fenotipicamente

semelhantes a células mesangiais, o que simula a proliferação mesangial tipicamente vista nos pacientes com doença falciforme.

### **Novos Marcadores Diagnósticos**

Estudos transversais sugerem o potencial uso de biomarcadores de função renal para diagnóstico de lesão renal em pacientes com doença falciforme, incluindo molécula 1 de injúria urinária (KIM-1), N- acetil-b-d- glucosaminidase( NAG), neutrófilo associado a gelatinase lipocalina (N-GAL) , fator de transformação e crescimento b1 (TGF-b). Em contraste, os indicadores renais de rotina, como creatinina, uréia e pressão arterial são menos úteis como preditores de início precoce de nefropatia falciforme. Parece haver forte associação entre albuminúria e KIM-1 e NAG.

Proteína urinária ligadora de retinol (RBP) está em níveis elevados em aproximadamente 16% dos pacientes com doença falciforme entre 7 e 14 anos. Variantes de APOL1 G1 e G2 têm sido associadas a risco aumentado de albuminúria, hiperfiltração glomerular e desenvolvimento de nefropatia falciforme.

Por outro lado, sugere-se que a relação b2- microglobulina urinária/creatinina seria um melhor indicador de lesão tubular proximal e níveis maiores que 160 µg/mg são encontrados em 50 % dos pacientes com doença falciforme.

### **Tratamento**

Para reduzir o risco de progressão para doença renal crônica são necessárias medidas de prevenção e controle de proteinúria, como uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II.

Semelhante a outras glomerulopatias, o tratamento com metilprednisolona tem tido sucesso para os pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa, seguido por terapia de manutenção com prednisona.

A hematúria em geral é auto-limitada e apenas medidas de suporte como hidratação oral e fluxo urinário adequado são necessários. Hidroxiuréia tem se mostrado segura e efetiva quando avaliada em estudos com crianças e adultos. Para minimizar a falcização, também

pode-se indicar a alcalinização urinária com bicarbonato de sódio ou acetazolamida, que neutraliza o ambiente ácido da medula e aumenta a afinidade do oxigênio pela hemoglobina. Em casos mais graves, pode ser necessárias transfusões de hemácias ou embolização arterial seletiva.

Para os pacientes com disfunção tubular, apenas tratamento de suporte é necessário. Deve-se evitar uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e dietas ricas em potássio, pelo risco de hipercalemia. Uso temporário de diuréticos tiazídicos para prevenir hiperuricemia e aumento da ingestão hídrica para minimizar os defeitos de concentração urinária e desidratação também são medidas a serem aplicadas avaliando-se cada caso.

A hidroxiuréia (hidroxicarbamida) é um inibidor da redutase de ribonucleotídeo, que diminui a síntese de HbS e aumenta a concentração de Hemoglobina fetal (HbF). Alguns estudos tentam relacionar o uso da hidroxiuréia e o impacto em limitar a progressão para DRC.

Estudos com ultrassom renal têm mostrado associação estatisticamente significativa entre uso de hidroxiuréia e redução na hipertrofia renal. Também vem sendo levantada associação entre hidroxiuréia e redução da albuminúria, baseada em estudos observacionais. Embora os mecanismos envolvidos ainda sejam incertos, propõe-se que a medicação reduza hemólise e falcização de hemácias, diminuindo lesão renal isquêmica.



Resumo das Manifestações da Nefropatia falciforme	
Alterações na hemodinâmica renal	<p>Aumento do fluxo sanguíneo e plasmático renal</p> <p>Aumento da taxa de filtração glomerular</p> <p>Diminuição da resistência vascular renal</p> <p>Diminuição da fração de filtração</p> <p>Diminuição da perfusão medular</p>
Hipertrofia glomerular e renal	
Hiperfunção do túbulo proximal	<p>Aumento da reabsorção de fosfato e b2 microglobulina</p> <p>Aumento da secreção de creatinina e ácido úrico</p> <p>Aumento do transporte de paraaminohipurato</p>
Glomerulopatias	<p>Glomeruloesclerose segmentar e focal</p> <p>Glomerulonefrite membranoproliferativa</p> <p>Microangiopatia trombótica</p>
Deposições tubulares de ferro	
Doença túbulo intersticial crônica	
Defeitos na função do túbulo distal	<p>Diminuição da capacidade de concentração urinária</p> <p>Acidose tubular renal incompleta</p> <p>Dificuldade na excreção de potássio</p>
Aumento na susceptibilidade a lesão renal aguda	
Doença renal crônica	
Hematúria	<p>Necrose de papila renal</p> <p>Carcinoma medular renal</p>

Adaptado de :Nath, K. A., & Hebbel, R. P. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. Nature Reviews Nephrology 2015

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000; 63:205–211.
- 2-Becker AM. Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. *Pediatric Nephrol* 2011, 26:2099–2109
- 3-Gonzalez-Michaca L, Farrugia G, Croatt AJ, Alam J, Nath KA. Heme: a determinant of life and death in renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004, 286:F370–F377 13.
- 4- Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18:414–420
- 5-Juncos JP, Grande JP, Croatt AJ, et al. Early and prominent alterations in hemodynamics, signaling, gene expression following renal ischemia in sickle cell disease. *Am J Physiol* 2010; 298:F892– F899
- 6- Hariri, E., Mansour, A., El Alam, A. et al. Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Int Urol Nephrol* 2018, 50: 1075.
- 7- Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2015, 11:161–171
- 8- Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int* 2000; 57:1.
- 9-da Silva GB Jr, Liborio AB, Daher Ede F. New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. *Ann Hematol* 2011, 90:1371–1379
- 10-Nath, K. A., & Hebbel, R. P. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nature Reviews Nephrology* 2015, 11(3), 161–171
- 11- Fine, L. The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int.* 1986, 29, 619–634.

12-Helal, I., Fick-Brosnahan, G. M., Reed-Gitomer, B. & Schrier, R. W. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature Rev. Nephrol.* 2012, 8, 293–300

13- . Audard, V. et al. First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014, 9, 67

14- Sklar, A. H., Perez, J. C., Harp, R. J. & Caruana, R. J. Acute renal failure in sickle cell anemia. *Int. J. Artif. Organs* 1990, 13, 347–351

15-. Unal S, Kotan C, Delibas A, Oztas Y, Cystatin C Beta2 Microglobulin, N-Acetyl-beta-d-glucosaminidase, Retinol-Binding Protein, and Endothelin 1 levels in the evaluation of sickle cell disease nephropathy. *Pediatr Hematol Oncol* 2013, 32:250–257

16- Nasr SH, Markowitz GS, Sentman RL, D'Agati VD. Sickle cell disease, nephrotic syndrome, and renal failure. *Kidney Int* 2006, 69:1276–1280

17- Uptodate. Renal manifestations of sickle cell disease . Fev 2019

18- Saborio P., Scheinman J.I. Sickle cell nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999, 10 (1): 187-192.