

NEFROPATIAS ENDÊMICAS

Lucas Xavier Freitas

Introdução

As nefropatias endêmicas englobam uma série de doenças que levam à doença renal crônica, muitas vezes classificadas como etiologia desconhecida, com características epigenéticas e fisiopatologia pouco elucidadas em regiões específicas ao redor do mundo. A grande maioria dessas condições atinge países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, em que o acesso à terapia dialítica e ao transplante é limitado.

As doenças mais descritas englobam: Nefropatia Mesoamericana, Nefropatia dos Balcãs, Nefropatias Endêmicas Indianas (Sri Lanka e Uddanam), Nefropatia do Egito e da Tunísia.



Mapa da Nefropatia dos Balcãs (3)



Mapa das nefropatias endêmicas (3)

Nefropatia dos Balcãs

A Nefropatia Endêmica dos Balcãs (NB) é uma nefrite tubulointersticial crônica associada a uma elevada frequência de atipia urotelial, culminando ocasionalmente em tumores da pelve renal e da uretra.

Os pacientes afetados residem mais comumente no sudeste da Europa, incluindo as áreas tradicionalmente consideradas como integrantes dos Balcãs: Sérvia, Bósnia e Herzegovina, Croácia, Romênia e Bulgária. Ocorre entre aqueles que vivem ao longo da confluência do rio Danúbio, uma região em que as planícies e colinas baixas geralmente têm alta umidade e chuvas. A causa mais provável é a exposição ao ácido aristolóquico (AA). Em contraste com a apresentação clássica da nefropatia por AA, que é caracterizada por um rápido declínio da função renal (seis meses a dois anos), o outro espectro é lentamente progressivo (10 a 20 anos), provavelmente devido à exposição de baixo nível.

Em algumas regiões da Bósnia, cerca de 20% dos indivíduos com doença renal em estágio terminal tem como causa essa nefropatia.

Etiologia

Ao longo dos anos, diversas teorias têm sido propostas. A nefropatia de comportamento indolente é provavelmente causada pela exposição crônica a baixas

concentrações de AA. Este é um alcalóide mutagênico e nefrotóxico encontrado na planta *Aristolochia clematis*, que provavelmente relaciona-se também a nefropatias descritas em outras regiões, como na China (mulheres jovens que estiveram em um regime de emagrecimento, utilizando ervas). Além disso, utilizando-se métodos ultrasensíveis, foram demonstradas também mutações do gene supressor de tumor TP53 em tumores uroteliais de residentes de vilarejos endêmicos.

Outras hipóteses incluem oligoelementos (chumbo, cádmio, sílica, selênio), vírus, toxinas vegetais, fungos e hidrocarbonetos aromáticos. A ocratoxina A, uma micotoxina que induz dano oxidativo ao DNA e causa nefrotoxicidade em modelos experimentais, foi encontrada em níveis muito mais altos no sangue e na urina de indivíduos dessas áreas endêmicas. No entanto, similarmente, alta exposição ocorre em todo o mundo em comunidades agrícolas, que são amplamente livres de doença renal crônica (DRC).

Aspectos genéticos

Uma predisposição genética para a NB foi proposta por alguns investigadores. O apoio a essa hipótese inclui observações de que a doença afeta claramente famílias específicas e que algumas populações étnicas que vivem na região há gerações (como ciganos) não são acometidos. Embora um modo de herança não tenha sido estabelecido, a herança poligênica parece ser a mais plausível.

A prevalência relatada é de 3 a 7% na população exposta. Polimorfismos que afetam a suscetibilidade a esta nefropatia e tumores uroteliais são provavelmente encontrados em genes responsáveis pela absorção, metabolismo da bioativação, desintoxicação (O-metilação mediada pelo citocromo P450), excreção e transporte de aminoácidos.

Um possível gene causador não foi identificado. Genes candidatos foram localizados na região entre 3q24 e 3q26. Dada a associação com o câncer de bexiga, uma correlação com mutações no gene supressor de tumor p53 também foi explorada.

Uma hipótese unificadora pode ser que a NB se desenvolva em indivíduos geneticamente predispostos, expostos cronicamente a um agente causador (presente em áreas endêmicas.) Há um estudo que demonstra que indivíduos cujas mães tiveram NB tinham rins ligeiramente menores e um grau um pouco maior de proteinúria e beta2-microglobulinúria. Esses indivíduos provavelmente representam casos iniciais e

sugerem uma associação materna com o risco de NB. Ainda não é comprovado se isso reflete um fator genético ligado ao X ou uma exposição a toxinas ambientais no período intra-uterino.

Patologia

A histologia renal revela atrofia tubular focal cortical, edema intersticial e esclerose peritubular e glomerular, com infiltração limitada de células mononucleares. Além de estreitamento e edema de capilares intersticiais.

Em casos avançados, há atrofia tubular acentuada e fibrose intersticial, juntamente com alterações glomerulares segmentares focais e esclerose global. Como mencionado, há também uma incidência extremamente alta de atipia celular e carcinoma urotelial do trato geniturinário.

Evolução clínica

As manifestações clínicas aparecem primeiramente em pacientes com 30 a 50 anos de idade; os achados antes dos 20 anos são extremamente raros.

Um dos primeiros sinais da NB, detectado apenas quando a monitorização prospectiva é realizada, é a disfunção tubular. Esta é caracterizada pelo aumento da excreção de proteínas de baixo peso molecular (como a beta2-microglobulina e a neopterina).

Lesões tubulares precoces também podem levar a glicosúria, aminoacidúria e hipostenúria, podendo haver poliúria nessa fase. Muitos pacientes acabam progredindo para DRC estadio V com necessidade de diálise (DRC-VD). Como exemplo, entre 18 pacientes com NB acompanhados por uma média de 15 anos, seis progrediram para a necessidade de diálise [4].

Tratamento

Como em muitas outras doenças tubulointersticiais crônicas de origem não clara, não se sabe ao certo como preveni-la de forma eficaz ou existe um tratamento específico. O tratamento de suporte, com implementação de estratégias para retardar e gerenciar as complicações da DRC, é indicado.

Dada a alta incidência de atipia celular do trato geniturinário, a vigilância local com citologia urinária anual é utilizada. Para pacientes que estão considerando ou foram

submetidos a transplante, recomenda-se a triagem com citologias de urina a cada seis meses.

Não é claro se as nefroureterectomias nativas bilaterais são recomendadas naqueles que progrediram para DRC-VD, particularmente naqueles submetidos a transplante renal.

Nefropatia Mesoamericana

A Nefropatia mesoamericana (NM) é uma condição que acomete jovens trabalhadores agrícolas principalmente na América Central, que emergiu como causa importante de DRC- VD nos últimos 30 anos. A entidade NM foi primeiramente sugerida após a constatação que uma alta porcentagem de pacientes em diálise em El Salvador não tinha uma causa óbvia de DRC . Em um estudo hospitalar, entre 205 pacientes que iniciaram diálise entre 1999 e 2000, a causa da doença renal era desconhecida em 135 desses pacientes (1).

Vários estudos publicados posteriormente revelaram alta prevalência de DRC de etiologia desconhecida em regiões específicas de El Salvador e Nicarágua, Guatemala e Costa Rica (1,12)

Uma alta prevalência de DRC, semelhante a NM, pode existir entre outras populações agrícolas em climas quentes, e alguns sugeriram o uso do termo nefrite intersticial crônica em comunidades agrícolas (NICCA)

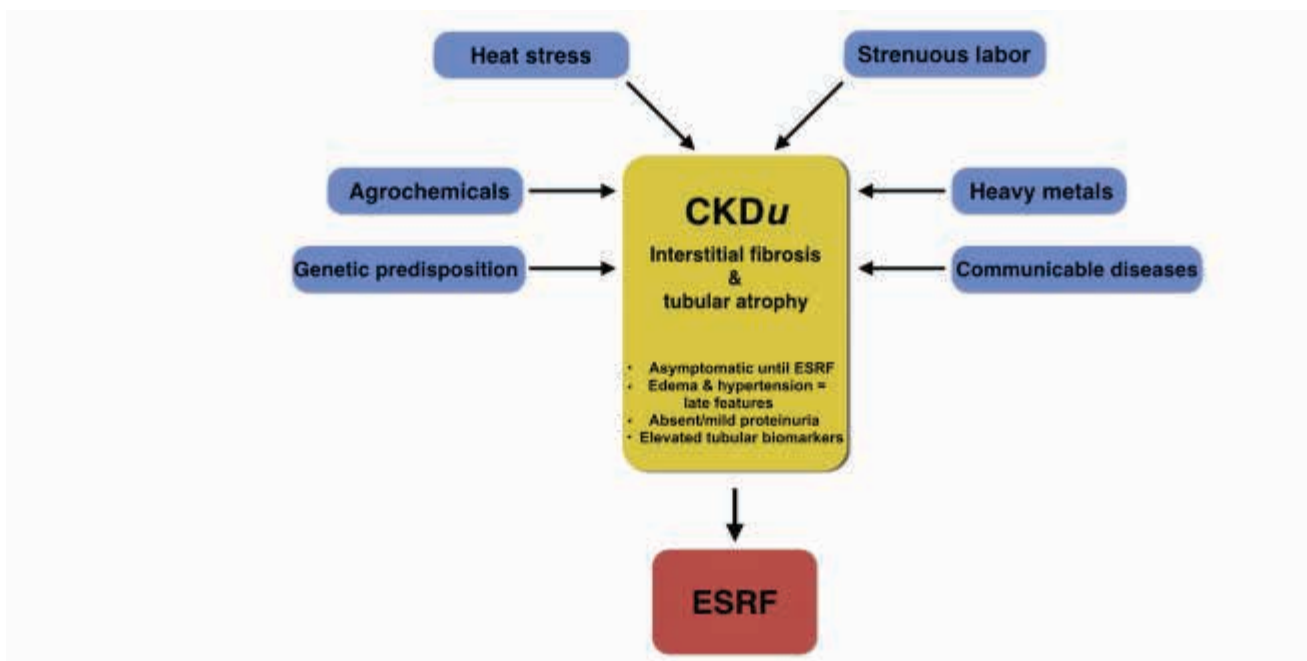
Etiopatogenia

O trabalho físico extenuante em climas quentes parece ser o fator de risco subjacente mais importante para a NM. Em um estudo populacional, a prevalência de DRC elevou-se com o aumento do número de anos de trabalho nas plantações costeiras de cana-de-açúcar ou algodão. (1,13)

O contato com pesticidas tem sido proposto como um fator de risco, porém nenhuma associação forte foi descrita nos estudos. Bebidas de reidratação contendo açúcar, bem como o hábito de mastigar a cana têm sido sugeridas como fatores de risco para NM.

O início do processo fisiopatológico inclui episódios repetidos de lesão renal aguda (LRA) relacionados à desidratação e nefrite tubulointersticial aguda ou crônica

relacionada a exposição infecciosa ou tóxica. A LRA relacionada à desidratação é sugerida por um estudo com 28 trabalhadores brasileiros sadios em lavouras de cana-de-açúcar, nos quais a creatinina plasmática, até o final do dia de trabalho, elevou-se em média 0,24 mg /dl. Cinco dos 28 trabalhadores (18 %) apresentaram LRA, definida como um aumento de 0,3 mg /dl ou 1,5 vezes o valor da creatinina inicial (29). Desidratação significativa foi sugerida por sintomas como câimbras musculares frequentes durante a estação de corte e alta osmolalidade urinária (média de 890 mOsm / L) (29).



Etiologia multifatorial da NM (3)

As coortes com biópsia renal demonstram as alterações tubulares crônicas sem muita inflamação intersticial aguda. Há, ainda, presença de glomeruloesclerose, hipertrofia e colapso de tufo glomerulares, indicativos de isquemia glomerular.

Diagnóstico

O diagnóstico de NM deve ser considerado em pacientes de risco que apresentam uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) reduzida, sem proteinúria ou hematúria e sem outras causas para DRC.

Prevenção e tratamento

Deve ser evitada a exposição excessiva ao calor associadas a trabalhos físicos extenuantes realizados durante muitas horas diárias. Indivíduos que estão em risco de NM devem ser aconselhados a beber líquidos adequados que contenham quantidades suficientes de sódio e potássio. Tem sido sugerido que fluidos contendo frutose devem ser evitados; no entanto, não há dados clínicos suficientes que sugiram que fluidos contendo frutose sejam prejudiciais em humanos.

Um modelo intervencionista norte-americano chamado (OSHA) *Water-Rest-Shade Program* pode reduzir o impacto das condições de estresse por calor para a força de trabalho em El Salvador. O fornecimento de água, áreas de descanso sombreadas, períodos de descanso programados, facões ergonomicamente aprimorados e estratégias de eficiência aumentaram o consumo de água autorreferido em 25% e diminuíram os sintomas associados ao estresse por calor e à desidratação. Ao mesmo tempo, a produção diária individual de cana cortada aumentou.

O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) não é recomendado entre indivíduos com risco de NM, embora esses agentes tenham se mostrado renoprotetores em outras formas de DRC e sejam agentes anti-hipertensivos eficazes. O uso desses agentes pode predispor os indivíduos à LRA no quadro de hipovolemia, aumentando assim o risco de NM. Não há tratamento específico, sendo indicado o tratamento de suporte, conforme mencionado.

Particularidades da Nefropatia do Sri Lanka

Contemporânea à epidemia de NM, ocorreu um aumento dramático de DRC na Província do Centro-Norte do Sri Lanka no início dos anos 90. Os pacientes geralmente apresentavam, em sua quinta década de vida, sinais e sintomas sugestivos de DRC. Marcadores tubulares urinários, como α 1-microglobulina e NGAL encontram-se elevados no início da Nefropatia do Sri Lanka (NSL), e aumentam constantemente com progressão da doença.

A fisiopatologia da doença parece ser multifatorial, como na NM. Há descrição de alteração no gene KCNA10, que codifica um canal de potássio dependente de voltagem encontrado em células tubulares proximais, que poderiam predispor à doença. Associação com o consumo de água contaminada com extrato de

cianobactérias, bem como agrotóxicos, foi demonstrado em alguns relatos. Porém não há uma causa fortemente estabelecida.

Particularidades da Nefropatia Egípcia

A prevalência de DRC também está emergindo como um sério problema de saúde no Egito. Poços tubulares, história familiar de doença renal, residentes de áreas rurais e exposição a pesticidas foram todos associados com aumento do risco de DRC. Os autores sugerem que essa condição se desenvolve quando indivíduos geneticamente predispostos são expostos a um gatilho ambiental.

Conclusão

DRC de etiologia de não definida, que se apresenta de forma endêmica, é um sério problema de saúde global. Na última década, houve maior conscientização e colaboração entre diferentes regiões, essenciais para a tentativa de melhor reconhecê-las. O atual corpo de evidências apoia a teoria do estresse por calor, exercícios árduos, hidratação inadequada, possivelmente associados a uma predisposição genética ou a outro agente causador de insulto, como determinado agrotóxico. Entende-se dessa forma que o aquecimento global inevitavelmente possa levar a uma carga de doenças ainda maior nessas e em outras populações vulneráveis. Assim, é de extrema relevância que se desenvolvam estudos e soluções locais, uma vez que muitos fatores de risco parecem evitáveis nessas nefropatias, em que o escopo ambiental mostra-se preponderante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Mesoamerican Nephropathy: Report From the Second International Research Workshop on MeN. Available at: [http:// www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2016/08/MeN-2015-Scientific-Report-high-resolution_final.pdf](http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2016/08/MeN-2015-Scientific-Report-high-resolution_final.pdf)
2. Ferluga D, Hvala A, Vizjak A, et al. Renal function, protein excretion, and pathology of Balkan endemic nephropathy. III. Light and electron microscopic studies. *Kidney Int Suppl.* 1991;4:S57–S67.
3. FJ Gifford et al.: Endemic Nephropathy Around the World. *Kidney Int Rep* (2017) 2, 282–292
4. Cukuranovic R, Savic V, Stefanovic N, Stefanovic V. Progression of kidney damage in Balkan endemic nephropathy: a 15-year follow-up of patients with kidney biopsy examination. *Ren Fail* 2005; 27:701.
5. Grollman AP, Jelakovic B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. October 2006, Zagreb, Croatia. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2817–2823.
6. Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, et al. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail.* 2010;32:766–777.
7. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region FJ Gifford et al.: Endemic Nephropathy Around the World REVIEW *Kidney International Reports* (2017) 2, 282–292 289 of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Rev.* 2011;13:14
8. Ramirez-Rubio O, McClean MD, Amador JJ, et al. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67:1–3.
9. Ramírez-Rubio O, Amador JJ, Kaufman JS, et al. Urine biomarkers of kidney injury among adolescents in Nicaragua, a region affected by an epidemic of chronic kidney disease of unknown aetiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:424–432

10. McClean M, Amador JJ, Laws R, et al. Biological sampling report: investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in Western Nicaragua. Boston, MA: Boston University School of Public Health; 2012.
11. Brooks D, McClean M. Boston University investigation of chronic kidney disease in Western Nicaragua, 2009-2012. Boston, MA: Boston University School of Public Health; 2012.
12. Wesseling C, Aragón A, González M, et al. Kidney function in sugarcane cutters in Nicaragua—a longitudinal study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environ Res.* 2016;147:125–132. 33
13. Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, et al. Climate change and the emergent epidemic of CKD from heat stress in rural communities: the case for heat stress nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1472–1483.
14. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspá MA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2014;86:294–302. 35. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ.
15. C, Crowe J, Hogstedt C, et al. Report from the First International & Research Workshop on MeN. Costa Rica: Program on Work, Environment and Health in Central America (SALTRA) and Central American Institute for Studies on Toxic Substances (IRET). Universidad Nacional (UNA): Universidad Nacional Costa Rica; 2013.
16. Nanayakkara S, Komiya T, Ratnatunga N, et al. Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Rev Med.* 2012;17:213–221.
17. Noble A, Amerasinghe P, Manthirithilake H, et al. Review of literature on chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) in Sri Lanka. Colombo, Sri Lanka: International Water Management Institute (IWMI); 2014.
18. De Silva PM, et al. Urinary biomarkers KIM-1 and NGAL for detection of chronic kidney disease of uncertain etiology (CKDu) among agricultural communities in Sri Lanka. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004979.

19. Nanayakkara S, Senevirathna ST, Abeysekera T, et al. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J Occup Health*. 2014;56:28–38
20. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants [e-pub ahead of print]. *Nephrol Dial Transplant*.
21. Kamel EG, El Minshawy O. Environmental factors incriminated in the development of end stage renal disease in ElMinia Governorate, Upper Egypt. *Int J Nephrol Urol*. 2010;2:431–437.
22. Hmaissia Khelifa K, Ghali R, Mazigh C, et al. Ochratoxin A levels in human serum and foods from nephropathy patients in Tunisia: where are you now? *Exp Toxicol Pathol*. 2012;64:509–512.
23. . Bodin T, Garcia-Trabanino R, Weiss I, et al. Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El Salvador: phase 1. *Occup Environ Med*. 2016;73:409–416.
24. Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y, et al. Association between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in household rice and mortality among inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin of Japan. *Toxicol Lett*. 2002;129:85–91.
25. Nishijo M, Morikawa Y, Nakagawa H, et al. Causes of death and renal tubular dysfunction in residents exposed to cadmium in the environment. *Occup Environ Med*. 2006;63: 545–550.
26. Praveen G, Suresh S, Ramesh M , Anitha A, et al. Uddanam nephropathy in India: a challenge for epidemiologists. *Bull World Health Organ* 2017;95:848–849
27. Rada G. Staneva, et al. Genetic, Genomic and Epigenomic studies of Balkan endemic nephropathy, *De Gruyten Open MahyMasa Sofia* , 2015
28. Paula Santos U, Zanetta DM, Terra-Filho M, Burdmann EA. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney Int* 2015; 87:792.