

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA. RELATO DE CASO

ACUTE RENAL FAILURE IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HAEMOGLOBINURIA. CASE REPORT

Juliana da Costa Matos*, Isabele Reis Araújo*, Wilson Seffair Bulbol**

RESUMO

Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença clonal adquirida das células-tronco hematopoiéticas, caracterizada por hemólise intravascular, hemoglobinúria e trombose venosa. Ocorre por um defeito molecular da membrana dos eritrócitos com redução na expressão das proteínas CD59 e CD55. Relatamos um caso de HPN em paciente de 30 anos, sexo masculino, evoluindo insuficiência renal aguda dialítica. O paciente apresentou melhora da função renal, atingindo sua creatinina basal de 0,3 mg/dl. IRA na HPN é associada com crises hemolíticas e pode resolver sem dano residual.

Palavras-chave: Hemoglobinúria paroxística noturna, insuficiência renal aguda, hemodiálise.

ABSTRACT

Nocturnal paroxysmal hemoglobinuria (NPH) is an acquired clonal disorder of hematopoietic stem cells characterized by intravascular hemolysis, hemoglobinuria, and venous thrombosis. It occurs due to defective membrane molecules of erythrocytes with reduced expression of CD59 and CD55. We describe a case of NPH in a 30-year-old man who had one episode of dialytic acute renal failure. The patient renal function improved presenting a baseline creatinine of 0,3 mg/dL. Acute renal failure in NPH is associated with hemoglobinuric crises and may be resolved without residual damage.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, acute renal failure, hemodialysis.

INTRODUÇÃO

A hemoglobinúria paroxística noturna é uma enfermidade clonal adquirida da célula-tronco hematopoiética, caracterizada por mutações somáticas do gene PIG-A, ligadas ao

cromossomo X. O déficit da proteína glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) condiciona alterações nas proteínas reguladoras de membrana (CD55 e CD59) que acarretam uma sensibilidade anormal ao complemento.¹ Caracteriza-se por hemólise intravascular, hemoglobinúria, hemossiderinúria, anemia, trombocitopenia, hematopose

* Médico Residente, segundo ano em Nefrologia, Hospital Universitário Getúlio Vargas

** Nefrologista, preceptor da residência médica em Nefrologia e Mestre em Nefrologia da Unifesp-EPM

diminuída e tendência a fenômenos trombóticos, especialmente em veias abdominais.² Insuficiência renal aguda pode ocorrer em associação às crises hemolíticas.³ Fatores precipitadores das crises hemolíticas incluem drogas, infecções, imunizações e exercícios, mas frequentemente a etiologia permanece desconhecida.⁴ Atualmente, ainda não dispomos de tratamento que efetivamente reduza os episódios de hemólise intravascular ou melhore os sintomas da doença. Estratégias terapêuticas, utilizando anticorpos monoclonais humanizados (*eculizumab*) contra frações proteicas do complemento, têm sido tentadas recentemente, reduzindo a necessidade de transfusões e diminuindo a severidade dos fenômenos hemolíticos.

Descrevemos um caso de hemoglobinúria paroxística noturna que se apresentou com insuficiência renal aguda após crises hemolíticas, necessitando de terapia substitutiva renal na ocasião e evoluindo com recuperação da função renal.

RELATO DO CASO

Paciente de 30 anos, branco, sexo masculino, com diagnóstico de anemia havia 4 anos em tratamento na Fundação Hemoam. Foi submetido à investigação para hemoglobinúria paroxística noturna, tendo realizado os testes imunofenotipagem CD55 e CD59, que confirmaram o diagnóstico. Tratado com hemoterapia, ácido fólico, prednisona.

Fazia dois anos, admitido em crise hemolítica com história de astenia, palidez, urina avermelhada, febre, dor lombar, diminuição do volume urinário e dispneia. Refere início dos sintomas após quadro diarreico prévio.

Ao exame físico consciente, taquipneico, ictérico (++/4+), palidez cutânea e mucosas +++/4+, PA= 130/90 mmHg, FC= 85bpm, desidratado +++/4+, edema MMII ++/4+ com cacifo. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações, abdome doloroso com hepatomegalia de 5 cm abaixo do rebordo costal e traube livre. Exames laboratoriais

revelaram: hemograma= 3.000 leucócitos/mm³, Ht=18,0%, Hb=6,2 g/dl, 90.000 plaquetas/mm³; sódio= 135 mEq/L, potássio= 4,8 mEq/L, ureia=235 mg/dl, creatinina=12,4 mg/dl, parcial de urina: densidade=1,020, pH=6,0, proteínas (++) , hemoglobina (+++), leucócitos 25/campo, hemácias 15/campo, ausência de bactérias, ultrassonografia de vias urinárias com rins tópicos com aumento da ecogenicidade e dimensões aumentadas. Tratado com transfusão sanguínea, pulsoterapia corticoide e hemodiálise (quatro sessões).

Submetido à biópsia renal que evidenciou hemossiderose maciça e alterações degenerativas tubulares.

Evoluiu com aumento progressivo do volume urinário e queda nos níveis de ureia e creatinina, tendo alta hospitalar com creatinina de 1,7 mg/dl. Atualmente, dois anos após o episódio de insuficiência renal aguda, apresenta creatinina de 0,3 mg/dl.

DISCUSSÃO

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma rara doença clonal adquirida de células hematopoiéticas.⁵ Ocorre predominantemente em adultos. Caracteriza-se por uma hematopoese insuficiente, resultante de um aumento da sensibilidade dos eritrócitos à hemólise intravascular mediada pelo complemento por deficiência da expressão de proteínas reguladoras de membrana CD55 e CD59.⁶ Ocorrem mutações somáticas do gene PIG-A, ligadas ao cromossomo X.⁷ O déficit da proteína glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) condiciona alterações de membrana que são responsáveis pela hemólise.³ Na população brasileira, a mutação no gene PIG-A foi descrita pela primeira vez por Carvalho e colaboradores.⁸ Insuficiência renal aguda e crônica pode ocorrer em pacientes com HPN,^{5, 9} IRA é associada com crises hemolíticas e pode ocorrer recuperação sem dano residual,¹⁰ conforme observado neste paciente. Podem ocorrer: hemoglobinúria, hematúria, proteinúria, hipertensão, distúrbios de concentração urinária

e repetidos episódios de trombose em microvasos renais.^{7, 9, 11} A IRA pode ser a primeira manifestação da doença.^{5, 10} A ocorrência de IRA em grandes séries de HPN é muito rara¹² ou não é descrita.¹³ Clark e colaboradores⁸ descreveram 21 casos de HPN e somente um caso de azotemia leve. Em alguns pacientes, a IRA ocorre na HPN associada a choque hipovolêmico, sepse, gestação ou pielonefrite,⁵ porém a principal causa de óbito é a trombose venosa e insuficiência medular.¹⁴

A causa comum de insuficiência renal aguda na HPN é necrose tubular aguda. Quando ocorre insuficiência renal crônica, entretanto, visualizamos mudanças túbulo-intersticiais com intensos depósitos de hemossiderina no túbulo proximal e nefrosclerose arterial.¹⁵

O exame histológico em casos de IRA na HPN tem demonstrado hemossiderose tubular proximal, sendo escassa em túbulo distal e glomérulo.

É importante monitorar a função renal desses pacientes, principalmente durante as crises hemolíticas, além de tomar medidas para aumentar o volume urinário, como hidratação adequada, para evitar depleção do espaço extracelular e hipotensão arterial, que causam redução da perfusão renal e predisõem a quadros de IRA em situações de hemólise.

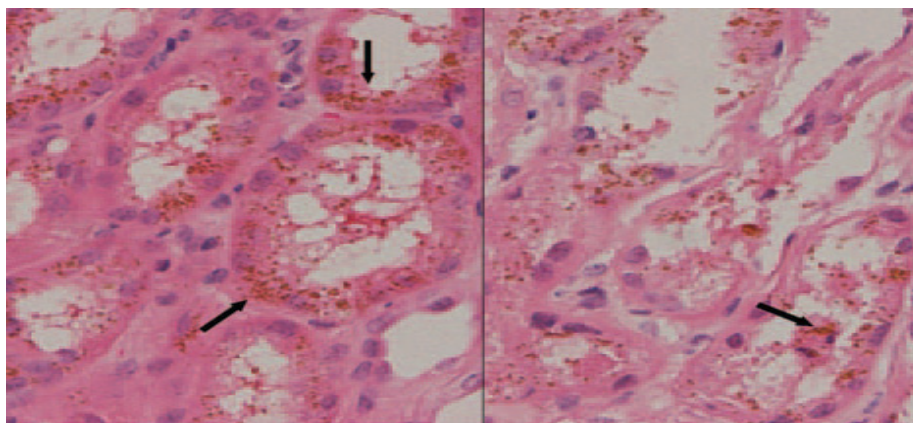


Figura 1 - Biópsia renal revela depósitos de pigmento (setas) em células epiteliais tubulares, acompanhado por necrose tubular e degeneração. (Hematoxilina e eosina)

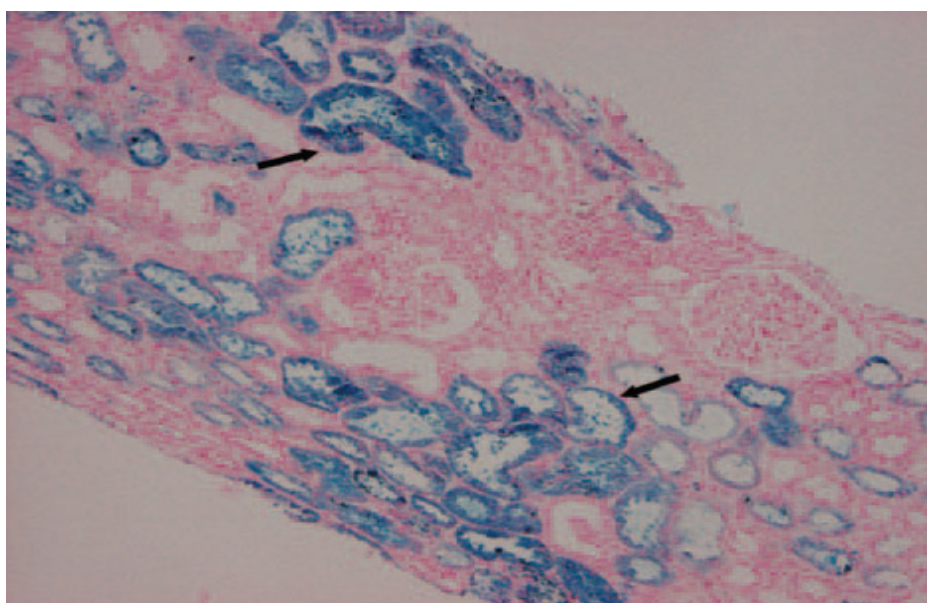


Figura 2 - Azul da Prússia confirma como pigmentação depósitos de hemossiderina (setas).

REFERÊNCIAS

1. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106: 3699-709.
2. Jarva H, Meri S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the disease and a hypothesis for a new treatment. *Scand J Immunol*. 1999; 49: 119-25.
3. Kirkizlar O, Kendir M, Karaali Z, Ure U, Ozbay G, Selcuk D, et al. Acute renal failure in a patient with severe hemolysis. *Int Urol Nephrol*. 2007; 39: 651-4.
4. Clark DA, Butter SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins Jr DE. The kidney in PNH. *Blood*. 1981; 57: 83-9
5. Shibasaki T, Matsuda H, Furuya K. Haptoglobin therap during pregnancy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 98: 267-8.
6. Ruiz-Arguelles A, Llorente L. The role of complement regulatory proteins (cd55 and cd59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias. *Autoimmun Rev*. 2007; 6: 155-61.
7. Young NS, Maciejewski JP. Genetic and environmental effects in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: this little PIG-A goes *J Clin Invest*. 2000; 106: 637-41.
8. Franco de Carvalho R, Arruda VR, Saad ST, Costa FF. Detection of somatic mutations of the PIG-A gene in Brazilian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Braz J Med Biol Res*. 2001; 34: 763-6.
9. Clark DA, Butter SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins Jr DE. The kidney in PNH. *Blood*. 1981; 57: 83-9.
10. Andresen M, Méndez A, Lira P, Zúñiga C, Rosenberg H. Hemoglobinúria paroxística noturna: insuficiencia renal aguda como forma de presentation. *Rev Med Chile*. 1989; 117: 306-10.
11. Nomura ML, Surita FG, Parpinelli MA, Carvalho ECC, Passini Júnior R. Hemoglobinúria paroxística noturna e gravidez. *Rev Bras Ginec Obstet*. 2004; 26: 579-82.
12. Forman K, Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. A clinico-pathological study of 26 cases. *Acta Hematol*. 1984; 71: 217-26.
13. Dacie JV. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Sangre*. 1980; 25: 890-4.
14. Lau KK, Ault BH. A child with recurrent episodes of dark urina: answer. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 472-4.
15. Rubin H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. *JAMA*. 1971; 215(3): 433-6.