

PERFIL CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO DE GLOMERULOPATIAS DIAGNOSTICADAS POR BIÓPSIA RENAL EM CRIANÇAS DE 2008 A 2023

Andressa Monteiro Sodré

Natalino Salgado Filho

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA)

São Luís (MA) 15/08/2024

PERFIL CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO DE GLOMERULOPATIAS DIAGNOSTICADAS POR BIÓPSIA RENAL EM CRIANÇAS DE 2008 A 2023

Introdução

As glomerulopatias estão entre as principais causas de doença renal crônica (DRC) em todo o mundo, evoluindo mais precocemente para terapia renal substitutiva (TRS) do que outras formas de DRC [1–3]. No censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2022, 8% dos pacientes tinham diagnóstico de glomerulonefrite (GN) quando da admissão para diálise - sendo, deste modo, o terceiro diagnóstico mais frequente, atrás apenas da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) [3]. Contudo, ainda existem poucos dados sobre a prevalência dessas doenças na população pediátrica. O padrão de nefropatias em uma população é influenciado por várias variáveis, como idade, sexo, etnia, doenças sistêmicas e fatores ambientais. Estudos globais mostram diferentes distribuições das GP [4,5], e o acesso a biópsias renais pode alterar esse perfil etiológico. O diagnóstico de GP na infância é desafiador, com evidências de casos relacionados a alelos de risco genético. A classificação e o manejo das GP em crianças ainda enfrentam desafios, especialmente devido à falta de estudos, particularmente a nível nacional. O desenvolvimento imunológico e o crescimento biológico únicos na infância e adolescência exigem abordagens específicas para o manejo dessas doenças [6]. Estudar a epidemiologia das GPs é fundamental para entender sua real extensão na população pediátrica e propor novas estratégias de detecção precoce, diagnóstico preciso e tratamento eficaz, considerando os elevados custos e impacto social dessas doenças. No Brasil, há estudos regionais que traçam perfis epidemiológicos de biópsias renais [7-9], escassez de dados em muitas regiões e a dificuldade de acesso à biópsia renal (BR) justificam a existência de lacunas no entendimento das características epidemiológicas das glomerulopatias na população pediátrica. O objetivo deste estudo foi caracterizar do ponto de vista epidemiológico das glomerulopatias em uma grande amostra de BR de crianças.

Metodologia

Este estudo transversal investigou a prevalência de glomerulopatias em crianças menores de 15 anos submetidas a biópsias renais. As amostras histológicas foram obtidas de pacientes atendidos por um serviço de Nefropatologia de referência que abrangeu diversas regiões do país, incluindo o Norte e Nordeste. A análise incluiu dados demográficos e clínicos, com os pacientes divididos em três grupos etários. As variáveis contínuas foram expressas como média (\pm desvio padrão) ou mediana (percentis 25 e 75), de acordo com a distribuição de normalidade. Os dados categóricos foram expressos em número absoluto e frequência (%). O teste t de Student e Mann Whitney foram utilizados para verificar as diferenças entre os achados de biópsias renais dos pacientes de acordo com o diagnóstico sindrômico e histopatológico. Qui-quadrado foi utilizado para comparar grupos sindrômicos com o diagnóstico final. As análises foram realizadas por meio do programa estatístico R Studio versão 4.2, considerando o nível de significância de 5%.

Resultados e Discussão

A amostra incluiu dados de 363 pacientes. Houve discreto predomínio do sexo masculino (196; 53.99%), e a média de idade foi de 9 anos. A população não-branca representou basicamente dois terços do total (69.01%). As indicações de biópsia puderam ser identificadas em 307 (84,57%) pacientes, sendo a síndrome nefrótica (SN) a mais prevalente (191; 62.21%), como evidenciado na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil epidemiológico e histopatológico de crianças submetidas à biópsia renal avaliada pelo LIME.

Características	N =363
Sexo	
Feminino	167 (46.01%)
Masculino	196 (53.99%)
Idade (IQR, mediana)	9,00 (7,00)
Faixa Etária (Anos)	
<6	124 (34,15%)

6-12	105 (28,94%)
13-15	134 (36,91%)
Etnia	
Não Branco	216 (69,01%)
Branco	97 (30,99%)
Síndrome ou Sintomas Clínicos Iniciais	
Síndrome Nefrótica	191 (62,21%)
Alterações urinárias isoladas	27 (8,79%)
Síndrome Nefrítica/Nefrótica	24 (7,82%)
Síndrome Nefrítica	24 (7,82%)
Progressão de Doença Renal Crônica	21 (6,84%)
Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva	13 (4,23%)
Injúria Renal Aguda	5 (1,63%)
Outros	2 (0,65%)
Classificação Diagnóstica	
Glomerulopatia Primária	219 (60,33%)
Glomerulopatia Secundária	74 (20,39%)
Outros Diagnósticos	55 (15,15%)
Doença Vascular	11 (3,03%)
Doença Tubulointersticial	4 (1,10%)
Diagnóstico Histológico	
Glomeruloesclerose Segmentar e Focal	105 (28,93%)
Nefrite Lúpica	57 (15,70%)
Doença de Lesão Mínima	32 (8,82%)
Doença de Lesão Mínima/Glomeruloesclerose Segmentar e Focal	22 (6,06%)
Inconclusivo	22 (6,06%)
Glomerulopatia Colapsante	19 (5,23%)
Material Inapropriado	19 (5,23%)
Normal	14 (3,86%)
Glomerulonefrite Difusa Aguda	11 (3,03%)

Nefropatia Membranosa	11 (3.03%)
Nefropatia por IgA	9 (2.48%)
Microangiopatia Trombótica	7 (1.93%)
Esclerose Mesangial Difusa	6 (1.65%)
Vasculites Sistêmicas	6 (1.65%)
Necrose Tubular Aguda	4 (1.10%)
Nefropatia Crônica	4 (1.10%)
Glomerulopatia Esclerosante	4 (1.10%)
Glomerulonefrite Membranoproliferativa	4 (1.10%)
Nefrosclerose Benigna	3 (0.83%)
Síndrome de Alport	1 (0.28%)
Arteriosclerose	1 (0.28%)
Glomerulopatia Crescêntica	1 (0.28%)
Gamopatia Monoclonal	1 (0.28%)
Fibrose Intersticial	
Leve	148 (48.37%)
Normal	109 (35.62%)
Moderada	26 (8.50%)
Acentuada	10 (3.27%)
Não reportada	6 (1.96%)
Leve/Moderada	4 (1.31%)
Moderada/Acentuada	3 (0.98%)

IQR: Intervalo Interquartil

A maior parte dos pacientes submetidos à BR foi por conta de síndrome nefrótica (62.21% dos casos), sendo seguido pelas alterações urinárias isoladas (8.79%) e síndrome nefrítico-nefrótica (7.82%). A síndrome nefrítica correspondeu a 7.82% dos pacientes, ao passo que os quadros de progressão de Doença Renal Crônica foram 6.84%. Por fim, encontram-se os pacientes em investigação de Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva e Injúria Renal Aguda, representando, respectivamente, 4.23% e 1.63% da amostra (Tabela 1).

Um total de 219 (60.33%) pacientes foram diagnosticados com glomerulopatias primárias, enquanto 74 (20.39%) pacientes foram diagnosticados com glomerulopatias secundárias. Além disso, onze pacientes apresentavam doenças vasculares e quatro biópsias foram classificadas como doenças tubulointersticiais.

Em termos dos diagnósticos histológicos obtidos em toda a amostra, a glomeruloesclerose focal e segmentar (GESF) foi a etiologia mais frequente e principal padrão de Glomerulopatia primária (105; 28.93%). A nefrite lúpica (NL) correspondeu a basicamente 15.70% das biópsias (sendo o segundo principal diagnóstico do ponto de vista global e perfazendo a maioria das glomerulopatias secundárias). Doença de Lesão Mínima (DLM) e Glomerulopatia Colapsante foram encontradas em 32 (8.82%) e 19 (5.23%) pacientes, respectivamente.

No compartimento tubulointersticial, o grau de fibrose e atrofia (FIAT) foi categorizado pelo envolvimento da amostra, sendo o nível de acometimento leve descrito em 148 (48.37%) pacientes.

Do ponto de vista temporal, foi evidenciado aumento crescente do número de amostras enviadas ao referido laboratório a cada ano. Este ritmo ascendente foi interrompido no ano de 2020, por ocasião da pandemia associada ao coronavírus 2 (COVID-19). A pandemia foi efetivamente declarada pela organização mundial de saúde no dia de 2020 e provocou, ao redor do mundo, alterações importantes do funcionamento ordinário dos serviços de saúde.

A doença de lesão mínima é o diagnóstico glomerular mais frequente em crianças em algumas regiões. A proporção de DLM na Índia [10] e na América [11] representa mais de 40% das glomerulopatias primárias. Em contraste, a NlgA é considerada a doença glomerular mais comum na Coreia [12] e na Itália [13]. Em nosso estudo, a NlgA foi encontrada em 2,48 % da amostra.

A Nefrite Lúpica foi a segunda etiologia mais comum encontrada na amostra. Estudos realizados em Hong Kong, China (67,3%), Índia (46,2%) e países árabes (41,1%) demonstraram que a NL é uma classificação frequente entre doenças glomerulares secundárias [14]. De uma perspectiva em evolução, é necessária uma exploração mais aprofundada.

TABELA 2: Características epidemiológicas e histopatológicas na população pediátrica com LES.

Características	N = 57
Sexo	
Feminino	42 (73,68%)
Masculino	15 (26,32%)
Idade (anos)	
	10,00
Faixa Etária (Anos)	
<6	6 (10,53%)
6-12	16 (28,07%)
13-15	35 (61,40%)
Etnia	
Não Branco	39 (68,42%)
Branco	18 (31,58%)
Síndrome ou Sintomas Clínicos Iniciais	
Síndrome Nefrótica	14 (24,56%)
Síndrome Nefrítica	13 (22,80%)
Alterações urinárias isoladas	7 (12,28%)
Síndrome Nefrítica/Nefrótica	4 (7,02%)
Progressão de Doença Renal Crônica	4 (7,02%)
Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva	1 (1,75%)
Injúria Renal Aguda	1 (1,75%)
Outros / Não especificado	13 (22,80%)
Fibrose Intersticial	
Leve	26 (45,62%)

Moderada	8 (14,04%)
Moderada/Acentuada	1 (1,75%)
Acentuada	1 (1,75%)
Normal	7 (12,28%)
Sem Descrição	14 (24,56%)

O grupo de nefrite lúpica (NL) apresentou características epidemiológicas semelhantes da amostra populacional geral, como demonstrado na Tabela 2. As frequências de cada classe histológica de NL são apresentadas na Tabela 3, mostrando um predomínio classe IV (64,91%), seguido da classe V (12,28%).

Tabela 3: Frequência das classes de Nefrite Lúpica.

Subtipo	N = 57
I	2 (3,50%)
I/II	1 (1,75%)
II	2 (3,50%)
III	4 (7,01%)
III/IV	2 (3,50%)
IV	37 (64,91%)
V	7 (12,28%)
VI	2 (3,50%)

O padrão de glomerulopatias pediátricas em vários estudos pode ser devido a diferenças na predisposição racial para diferentes nefropatias, indicações para biópsia renal e encaminhamento do paciente. No entanto, os efeitos da raça, etnia e geografia foram observados ao comparar as distribuições entre regiões. A importância do meio ambiente e da genética na incidência de doenças glomerulares precisa ser considerada. Em nosso estudo, os homens apresentaram maior proporção de doença glomerular pediátrica do que as mulheres até os 6 anos de idade, o que é consistente com estudos anteriores [15].

Conclusão

O presente estudo é o primeiro, realizado por um centro de referência em patologia renal do Brasil, que descreve as características clínicas e epidemiológicas de uma população pediátrica acometida por glomerulopatias. O padrão de distribuição das glomerulopatias foi praticamente semelhante entre o sexo feminino e masculino, sendo a síndrome nefrótica a forma de apresentação mais frequente entre as indicações de biópsia. A GESF foi a glomerulopatia primária mais prevalente, enquanto a NL foi a glomerulopatia secundária. Outra diferença dos trabalhos anteriores publicados a nível nacional e internacional foi a baixa incidência de NIgA no país. Sendo assim, este estudo construiu as bases para o desenvolvimento de um futuro registro de glomerulopatias para o país.

O perfil das glomerulopatias identificado é um reflexo da heterogeneidade da população com suas características étnicas e socioeconômicas, contribuindo para melhor entendimento sobre o comportamento das glomerulopatias na população pediátrica do nosso.

Referências

1. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambühl PM, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. Clin

Kidney J. 2018;11: 108–122. doi:10.1093/ckj/sfx149

2. United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2022. Available: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/1-incidence-prevalence-patient-characteristics-and-treatment-modalities>
3. NERBASS, Fabiana Baggio; LIMA, Helbert do Nascimento; MOURA-NETO, José Andrade; LUGON, Jocemir Ronaldo; SESSO, Ricardo. Brazilian Dialysis Survey 2022. Braz. J. Nephrol., v. 46, n. 2, e20230062, Dec. 2023.
4. ASINOBI, Adanze O. et al. Trends in the histopathology of childhood nephrotic syndrome in Ibadan Nigeria: preponderance of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. BMC Nephrology, v. 16, p. 1-9, 2015.
5. TURKMEN, Aydin et al. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group. BMC nephrology, v. 21, p. 1-11, 2020.
6. WENDERFER, Scott E.; GAUT, Joseph P. Glomerular diseases in children. Advances in Chronic Kidney Disease, v. 24, n. 6, p. 364-371, 2017.
7. CARNEIRO, Márcia Fernanda dos Santos Melo. Contribuição ao estudo das doenças glomerulares na Bahia: estudo prospectivo de glomerulopatias–PROGLOM. 2013.
8. OLIVEIRA, Thina Klicia Mendonça et al. Epidemiologia das Glomerulopatias no Maranhão-Nordeste brasileiro-e criação de uma ferramenta para um registro nacional. 2019.
9. COSTA, Denise Maria do Nascimento et al. Análise comparativa de glomerulopatias primária e secundária no nordeste do Brasil: dados do Registro Pernambucano de Glomerulopatias-REPEG. Brazilian Journal of Nephrology, v. 39, p. 29-35, 2017.
10. GOLAY, V. et al. The spectrum of glomerular diseases in a single center: A clinicopathological correlation. Indian Journal of Nephrology, v. 23, n. 3, p. 168-175, 2013.
11. FURTH, Susan L. et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 6, n. 9, p. 2132-2140, 2011.
12. CHO, Byoung-Soo et al. A nationwide study of mass urine screening tests

- on Korean school children and implications for chronic kidney disease management. *Clinical and experimental nephrology*, v. 17, p. 205-210, 2013.
13. SANTANGELO, Luisa et al. Indications and results of renal biopsy in children: a 36-year experience. *World Journal of Pediatrics*, v. 14, p. 127-133, 2018
14. ALWAHAIBI, Nasar Yousuf; AL ISSAEI, Halima Khalfan; AL DHAHLI, Buthaina Saif. Incidence of pediatric glomerular diseases in Arab world: a systematic review. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, v. 30, n. 1, p. 15-23, 2019.
15. OKPECHI, Ikechi G. et al. Epidemiology of histologically proven glomerulonephritis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v. 11, n. 3, p. e0152203, 2016.