

Acanthocitúria no diagnóstico das hematúrias da nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva e glomerulonefrites

Acanthocyturia in diagnose of hematuria of the diabetic nephropathy, hypertensive nephropathy, and glomerulonephritis

Luiz Carlos Ferreira de Andrade ¹

Eduardo Carvalho Siqueira ²

Rodrigo Coelho de Oliveira ³

Marcus Gomes Bastos ⁴

RESUMO

palavras-chave

Nefropatias

Hematúria

Glomerulonefrite

Complicações do Diabetes

A presença de hematúria em pacientes diabéticos ou hipertensos sugere outra glomerulonefrite (GN) que não nefropatia diabética (ND) e nefropatia hipertensiva (NH) respectivamente. A biópsia renal seria indicada e realizada. A urinalise por microscopia de fase (MCF) permite diferenciar a hematúria glomerular, definida como acanthocitúria >5%, da hematúria não glomerular. Os autores admitiram a hipótese de que a acanthocitúria é um achado raro na ND e NH, a qual sugere a presença de outra doença glomerular. Amostras de urina de 102 pacientes com o diagnóstico clínico de ND (n=18) e de NH (n=16), de pacientes com glomerulonefrite (n=25), comprovada por biópsia renal, e de um grupo controle (n=43) foram examinadas por MCF, buscando a presença de hematúria e acanthocitúria. A hematúria glomerular foi prevalente na ND, NH e GN em relação ao grupo controle (p<0,05). Contudo, a acanthocitúria >5% prevaleceu em somente 48% das GNs (p<0,05).

ABSTRACT

The presence of hematuria in diabetic and hypertensive patients has been thought to indicate other glomerulonephritides (GN) other than diabetic nephropathy (DN) or hypertensive nephropathy (HN). Renal biopsy should be obtained in such instances. Urinalysis by phase contrast microscopy (PCM) allows glomerular hematuria, which is defined as acanthocyturia >5%, to be differentiated from nonglomerular hematuria. The authors hypothesize that acanthocyturia is an uncommon finding in both DN and HN, its finding suggesting the presence of other glomerular disease. Urine samples of patients with a clinical diagnosis of DN (n=18) and of HN (n=16), of patients with biopsy-proven GN (n=25), and control subjects (n=43) were examined by PCM for the presence of hematuria and acanthocyturia. Glomerular hematuria was prevalent in DN, HN and GN relative to control subjects (p<0.05). However, acanthocyturia was prevalent only in GN (48%). In conclusion, acanthocyturia is uncommon in patients with clinically diagnosed DN and HN, but the finding of acanthocyturia >5% may be useful to differentiate DN and HN from other glomerular diseases.

keywords

Kidney Diseases

Hematuria

Glomerulonephritis

Diabetes Complications

INTRODUÇÃO

Fairley e Birch (1973) foram os primeiros a publicar que a sedimentoscopia urinária, através da microscopia por contraste de fase (MCF), permite diferenciar a hematúria de origem glomerular da não glomerular, método hoje usado universalmente (FAIRLEY, 1982).

Köhler et al. (1991) demonstraram que os acantócitos urinários seriam um subtipo de dismorfismo eritrocitário (população de hemácias tornadas anulares com uma ou mais protusões citoplasmáticas em forma de vesícula) e, quando em concentração maior do que 5%, indicariam doença glomerular, com sensibilidade de 52% e especificidade

1 Universidade Federal de Juiz de Fora - NIEPEN. E-mail: lcandrad@terra.com.br

2 Faculdade de Medicina, BIC-UFJF.

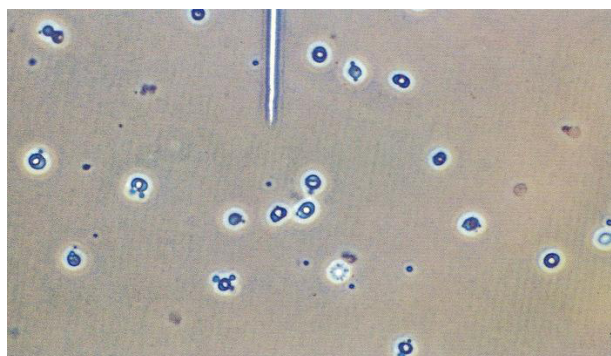
3 Faculdade de Medicina, Farmácia e Bioquímica, BIC-UFJF.

4 Universidade Federal de Juiz de Fora - NIEPEN.

de 98% e, por isso, torna-se um excelente marcador para glomerulonefrites (KOHLE et al., 1991).

Estima-se que 18% dos pacientes portadores de nefropatia hipertensiva e que 67% a 73% dos pacientes com nefropatia diabética apresentem hematúria microscópica, sugerindo glomerulopatia não hipertensiva e não diabética respectivamente (FARIA et al., 1988; KAPOOR et al., 1980). Estes casos exigiriam grande atenção médica, provavelmente o uso da biópsia renal para elucidação diagnóstica (PREXEDES, 1999).

FIGURA 1



Sedimento urinário por microscopia de fase, observando-se ACANTOCITÚRIA > 5% (x 400).

Estudamos a morfologia da hematúria pela MCF no sedimento urinário em pacientes com o diagnóstico clínico de nefropatia hipertensiva (NH) ou nefropatia diabética (ND), buscando a presença de acantócitos e comparando-os com aqueles detectados nos casos de glomerulonefrites (GN), diagnosticados por biópsia renal. O objetivo deste trabalho é determinar se a análise do sedimento urinário pela MCF no indivíduo portador de NH ou ND, apresentando hematúria, pode ser considerada um teste a mais para a indicação da biópsia renal.

MATERIAL E MÉTODO

Os pacientes envolvidos no estudo, portadores de ND, NH e GN, fazem parte dos respectivos programas ambulatoriais do NIEPEN/UFJF e os seus diagnósticos obedeceram a critérios clínicos, com protocolos específicos. Todos os pacientes diabéticos eram do tipo 2, com microalbuminúria ou macroalbuminúria clássicas, não hipertensos e com glicemias estáveis e controladas. Os pacientes hipertensos apresentavam retinopatia hipertensiva, com mais de dez anos de tratamento anti-hipertensivo no NIEPEN, porém a pressão arterial estava controlada. Todos os portadores de GN tiveram o diagnóstico confirmado por biópsia renal e a análise do sedimento urinário foi realizada antes do tratamento imunossupressor.

Na tabela 1, estão relacionadas as GNs estudadas. O grupo controle foi formado por 43 voluntários dos ambulatórios

de dermatologia, ginecologia, ortopedia e cirurgia do HU/UFJF, além de alguns funcionários desta mesma instituição, selecionados de acordo com idade e sexo, semelhantes aos pacientes, porém assintomáticos para qualquer doença renal e sem antecedentes pessoais de hipertensão arterial, diabetes ou doença glomerular conhecida. Todos os indivíduos participantes da pesquisa assinaram termo de consentimento, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFJF.

TABELA 1

Distribuição dos pacientes de acordo com as Glomerulonefrites identificadas

Tipo de Glomerulonefrite	Número de pacientes (%)
Lesão glomerular mínima	1 (4%)
GN membranosa proliferativa	1 (4%)
GN membranosa	6 (24%)
Glomerulosclerose segmentar e focal	7 (28%)
GN da imunoglobina A	10 (40%)
TOTAL:	25 (100%)

A urinálise foi realizada através da amostra de urina matutina de, no mínimo, 30ml, que foi analisada no máximo 2 horas após a coleta. Um total de 10ml de urina foi centrifugado a 2.000rpm por 5 minutos. O sedimento foi diluído em 0,5ml de urina. Doses de 20ml da suspensão da amostra centrifugada foram colocadas em câmaras de contagem de Fuchs-Rosenthal e examinadas por MCF, utilizando microscópio apropriado (Olympus B X 41) (FOGAZZI; PONTICELLI, 1996).

O resultado com contagem acima de dez hemácias por campo ou 10.000 por ml de urina, analisados 20 campos de maior aumento (400 X), foi interpretado como anormal e dismórfico quando apresentou quatro ou mais diferentes populações de hemácias, identificando o acantócito em porcentagens <2%, de 2% a 4% e >5%. Estas porcentagens de acantócitos foram relacionadas com as patologias estudadas (FOGAZZI; PONTICELLI, 1996).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se o programa de informática Primer of Biostatistics (GLANTS, 1992), por meio do teste paramétrico do qui-quadrado para determinar a prevalência das variáveis (GLANTZ, 1992). As variáveis estudadas foram expressadas em mediana, com nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

Foram estudados 102 pacientes: 18 casos de ND, 16 de NH, 25 de GN e 43 indivíduos grupo controle. A maioria dos participantes do estudo era do sexo feminino (56,49 %), com idade média de 49 (16–77) anos, sendo os indivíduos diabéticos mais idosos ($p < 0,05$). A creatinina sérica mediana

era de 1,29 (0,6–2,8) mg/dl e a filtração glomerular mediana de 45 (18–116) ml/min. Na tabela 1, estão os casos de GN que, em relação aos demais estudados, apresentaram menor função renal, embora sem significado estatístico.

TABELA 2
Hematúria glomerular (HG) e presença de acantocitúria

	Hematúria Glomerular	Acantocitúria		
		< 2%	2 – 4%	> 5%
Nefropatia diabética (n = 18)	09 (50%)	02 (11,11)	07 (38,89)	-
Nefropatia hipertensiva (n = 16)	11 (68,75%)	09 (56,25)	02 (12,50)	-
Glomerulonefrites (n = 25)	25 (100)	08 (32)	05 (20)	12 (48)
Controles (n = 43)	10 (23,25)	02 (20)	01 (10)	-
Nível de significância *		NS	P < 0,05	P < 0,05

* Teste do Qui-quadrado: $p < 0,05$; NS = não significante; HG = hematúria glomerular

A tabela 2 resume os resultados da MCF realizada, demonstrando que a hematúria glomerular presente em todos os casos de doença glomerular, também na ND e NH, prevaleceu em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). O dismorfismo hemático tipo acantocitúria de baixa concentração (<2%) esteve presente em todas as doenças glomerulares estudadas e prevaleceu em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). Por outro lado, a acantocitúria >5% prevaleceu nas GNs estudadas em relação às outras doenças glomerulares e em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Estima-se que a prevalência da HA no Brasil seja da ordem de 22,3% a 43,9% e aproximadamente 20% destes poderão apresentar NH (BRAZILIAN..., 2004). A HA ainda é a grande causa de DRC terminal em nosso país, inclusive em nosso serviço (DIRETRIZES..., 2000). Há evidências descritas nas duas últimas décadas de que a coexistência de HA e DRC diabética ou não diabética apresenta uma progressão mais rápida para a DRC terminal, e a histopatologia destes casos tem demonstrado uma glomerulosclerose acelerada segmentar ou global associada (BIDANI; GRIFFIN, 2002; BIDANI; GRIFFIN, 2004).

Os pacientes hipertensos e diabéticos não estão isentos de apresentar doenças parenquimatosas renais primárias ou secundárias. Nos pacientes hipertensos, quando se detecta hematúria microscópica, a primeira iniciativa é controlar a pressão arterial e observar o comportamento da hematúria (DIRETRIZES..., 2000; UK, 1998). Ao contrário, nos pacientes diabéticos principalmente tipo 2 com proteinúria, os estudos de biópsia renal apresentam baixa especificidade para a presença de nefropatia não diabética ou a sua

prevalência não foi elevada quando comparada com a ND (MAK et al., 1997; PARVING, 1992; WONG et al., 2002).

A presença de acantocitúria, uma forma de dismorfismo eritrocitário, detectada na análise do sedimento urinário por MCF, tem sido valorizada como importante marcador de doença glomerular, principalmente proliferativa. Acantócitos são hemácias que tomam a forma de anel com uma ou mais protusões citoplasmáticas de diferentes formas e tamanhos. Este aspecto da hematúria é resultado, provavelmente, da diapedese das hemácias ao vencerem a barreira de filtração glomerular inflamada e também por agressões osmóticas ao passarem pelo sistema tubular renal, sob a influência de alterações do pH e osmolaridade urinária (RATH, 1992). A sua identificação é fácil e menos subjetiva. Quando os acantócitos representam pelo menos 5% dos eritrócitos urinários, uma doença glomerular não hipertensiva ou não diabética pode ser diagnosticada com uma sensibilidade de 52% a 99% e uma especificidade de 98%–100% (KITAMOTO et al., 1993). Fogazzi et al. (1994), em 216 sedimentos urinários de 172 pacientes, encontraram acantócitos (>4%) em 71% das amostras urinárias de pacientes com GN, com uma especificidade de 98% e uma sensibilidade de 96% (FOGAZZI et al., 1994; FOGAZZI; PONTICELLI, 1996).

Neste estudo, mostrou-se que a hematúria glomerular foi freqüente na NH, ND e GN, prevalecendo de maneira significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle. Nosso estudo é limitado pelo fato de que a NH e a ND terem sido diagnosticadas clinicamente, não através da histopatologia. Contudo, mostramos que, na hematúria encontrada, a acantocitúria é rara na NH e ND, com concentrações baixas de acantócitos (>2%). Por outro lado, a acantocitúria >5% prevaleceu em 48% das GNs ($p < 0,05$ %), como demonstrado na tabela 2.

Heine et al. (2004) estudaram de maneira semelhante uma população de indivíduos com ND, manifestando hematúria dismórfica, com 5% ou mais de acantócitos em pelo menos três amostras, coletadas em três diferentes dias. Embora a ND tivesse sido diagnosticada clinicamente, tais achados sugeriram a indicação da biópsia renal para elucidar a doença glomerular (HEINE et al., 2004).

CONCLUSÃO

A presença de acantocitúria >5% na sedimentoscopia urinária por MCF poderá ser um teste útil para justificar a indicação de biópsia renal nos pacientes portadores de NH ou ND.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Programa de Iniciação Científica da UFJF e ao NIEPEN pela contribuição na elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- BIDANI, A.K.; GRIFFIN, K. A. Long – term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidneys. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.11, p.73 – 80, 2002.
- BIDANI, A. K.; GRIFFIN, K. A. Pathophysiology of hypertensive renal damage implications for therapy. **Hypertension**, v.44, p.595 – 601, 2004.
- FAIRLEY, K. F.; BIRCH, D. F. Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. **Kidney Int**, v.21, p.105 – 108, 1982.
- FOGAZZI, G. B.; PAPARELLA, M.; VIGANO, E.; CURRÓ, A.; PONTICELLI, C. Urinary acanthocytes to differentiate glomerular from nonglomerular hematurias (abstract). **J Am Soc Nephrol**, v.5, p.350, 1994.
- FOGAZZI, G. B.; PONTICELLI, C. Microscopic hematuria diagnosis and management. **Nephron**, v.72, p.125 – 134, 1996.
- GLANTZ, S. A. **Primer of Biostatistics**. 3. ed. San Francisco: McGraw – Hill, 1992. 400 p.
- HEINE, G. H.; SESTER, U.; GIRNDT, M.; KÖLER, H. Acanthocytes in the urine useful tool to differentiate diabetic nephropathy from glomerulonephritis? **Diabetes Care**, v.27, p.190 – 94, 2004.
- KAPOOR, A.; PORTER, K. A.; MOWBRAY, J. F.; PEART, W. S. Significance of hematuria in hypertensive patients. **Lancet**, v.315, p.231 – 32, 1980.
- KITAMOTO, Y.; TOMITA, M.; AKAMINE, M. et al. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. **Nephron**, v.64, p.32 – 36, 1993.
- KÖHLER, H.; WANDEL, E.; BRUNCK, B. Acanthocyturia – A characteristic marker for glomerular bleeding. **Kidney Int**, v.40, p.115 – 120, 1991.
- LOPES DE FARIA, J.B.; MOURA, L.A.; LOPES, D.F.; RAMOS, O.L.; PEREIRA, A.B. Glomerular hematuria in diabetes. **Clin Nephrol**, v.30, p.117 – 21, 1988.
- MAK, S.K.; GWI, E.; CHAN, K.W.; WONG, P.N.; LO, K.Y.; LEE, K.F.; WONG, A.K. Clinical predictors of non diabetic renal disease in patients with non- insulin dependent diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transplant**, v.12, p.2588 – 91, 1997.
- PARVING, H.H.; GALL, M.A.; SKOTT, P.; JORGENSEN, H.E.; LOKKEGAARD, H.; JORGENSEN, F. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. **Kidney Int.**, v. 41, p. 758-62, 1992
- PRAXEDES, J. N. Quando investigar hipertensão secundária. **J Bras Nefrol**, v.21, p.30 – 37, 1999.
- IV BRAZILIAN GUIDELINES IN ARTERIAL HYPERTENSION. **Arq Bras Card**, v. 82 (suppl 4), p.7 – 22, 2004.
- V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. SBC, SBH, SBN. São Paulo 13 de fevereiro de 2006.
- RATH, B.; TURNER, C.; HARTLEY, B. What maker red cells dismorphic in glomerular hematuria? **Pediatr Nephrol**, v.6, p.424 – 27, 1992.
- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and the risk of macrovascular complications in type diabetes UKPDS 38. **BMJ**, v.317, p.703 – 13, 1998.
- WONG, T.Y.; CHOI, P.C.; SZETA, C.C.; TO, K.F.; TANG, N.L.; CHAN, A.C.U.; LI, P.K.; LAI, F.M. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. **Diabetes Care**, v.25, p.900 – 05, 2002.

Enviado em 12/02/2007

Aprovado em 19/07/2007