

UNITEDHEALTH GROUP®

RESIDÊNCIA MÉDICA 2024

TRANSPLANTE RENAL PEDIÁTRICO

VERSÃO GABARITADA

30 de novembro de 2023

"Direitos autorais reservados. Proibida a reprodução, ainda que parcial, sem autorização prévia".

edudata

1. A doença renal crônica (DRC) é uma condição associada a altas taxas de morbimortalidade em crianças e adolescentes. Nessa situação, o diagnóstico precoce e as terapias para retardar a progressão da doença têm importância fundamental para os melhores resultados. Responda brevemente às seguintes questões acerca da DRC em pediatria:

a. Quais são as principais etiologias da DRC?

As etiologias de CKD podem ser divididas em duas grandes categorias – glomerular (22%) e não glomerular (78%). Ao contrário dos adultos em quem as principais etiologias da DRC são diabetes e hipertensão, a maior porcentagem de casos pediátricos de DRC são de origem congênita. Anomalias congênitas do rim e trato urinário (CAKUT) são comuns causas de DRC em crianças, representando 53% dos diagnósticos. As condições mais comuns nesta categoria consistem no seguinte: uropatia obstrutiva, aplasia / hipoplasia/rins displásicos e nefropatia do refluxo.

Table 7 Causes of CKD in the CKiD cohort [49]

Glomerular diagnosis <i>n</i> = 129 (22 %)	% (n)	Nonglomerular diagnosis <i>n</i> = 457 (78 %)	% (n)
Focal and segmental glomerulosclerosis	33 % (42)	Obstructive uropathy	26 % (118)
Hemolytic uremic syndrome	22 % (28)	Aplastic/hypoplastic/dysplastic kidneys	23 % (105)
Systemic immunologic disease	9 % (12)	Reflux nephropathy	19 % (87)
Familial nephritis	7 % (9)	Autosomal recessive polycystic kidney	4 % (19)
IgA nephropathy	5 % (7)	Renal infarct	4 % (18)
Chronic glomerulonephritis	5 % (7)	Syndrome of agenesis of abdominal musculature	2 % (11)
Membranoproliferative glomerulonephritis type I	3 % (4)	Pyelo/interstitial nephritis	2 % (9)
Idiopathic crescentic glomerulonephritis	2 % (3)	Cystinosis	2 % (9)
Membranous nephropathy	2 % (3)	Oxalosis	2 % (7)
Henoch-Schonlein purpura	2 % (3)	Medullary cystic disease	1 % (6)
Congenital nephrotic syndrome	2 % (2)	Wilms' tumor	1 % (4)
Membranoproliferative	2 % (2)	Autosomal-dominant polycystic kidney disease	<1 % (2)
Other	5 % (7)	Other	14 % (62)

CKD chronic kidney disease, CKiD chronic kidney disease in children study

Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein - Editors

Pediatric Nephrology, Seventh Edition

Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016 (cap 20 e 65)

b. Cite e explique 3 sinais clínicos ou laboratoriais para diagnóstico precoce da DRC em pediatria.

Crianças com doença renal crônica apresentam com uma ampla variedade de sintomas, incluindo enurese, deficiência de crescimento, baixa estatura, letargia e palidez. O ultrassom é particularmente informativo em relação a anormalidades renais, que representam cerca de 20% de todos as anomalias fetais detectadas durante a gestação. Desenvolvimentos recentes, incluindo ultrassom 3D e ressonância magnética do feto permitem que essas anomalias sejam estudadas em detalhe. Isso resultou em muitas anomalias congênitas e hereditárias do urinário trato sendo detectados no pré-natal

Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein - Editors
Pediatric Nephrology, Seventh Edition
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016, pag 596

c. Explique o papel das variantes de risco do gene APOL1 na DRC.

Estudos de associação em todo o genoma (GWAS) identificaram que a razão para a forte predileção por DRC em Afro-americanos estão fortemente relacionados com variantes no gene para apolipoproteína L1 (APOL1). Embora não esteja claro como as variantes do gene APOL1 são responsáveis pelo aumento do risco de DRC, pensa-se que as variantes do gene conferem resistência a infecções devido ao Trypanosoma brucei, causando uma seleção para a variante do gene na

população. Entre afro-americanos com DRC, aqueles com dois alelos de risco para APOL1 mostraram ter maior risco de progressão da DRC em comparação com afro-americanos com 0-1 alelos de risco e europeus americanos. Os fortes efeitos associados da Variantes do gene APOL1 em pacientes adultos com DRC

implica também que as crianças afro-americanas com CKD seriam afetadas de forma semelhante

(Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein - Editors
Pediatric Nephrology, Seventh Edition
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016, pag 2217)

d. Qual é o mais atual tratamento da hiperoxalúria primária do tipo 1 quando a criança está com DRC em fase 1-2?

Lumasiran é uma droga administrada por via subcutânea, que age por como RNA de interferência (RNAi) dirigido ao fígado. Em pacientes com hiperoxalúria primária, lumasiran reduz a produção hepática de oxalato e aumenta as concentrações de uma substância precursora prontamente excretada. Um ensaio clínico de fase 3 mostrou que lumasiran levou a reduções substanciais nos níveis urinários e plasmáticos de oxalato, o metabólito causador da doença, com níveis de oxalato urinário na maioria dos pacientes atingindo a faixa normal ou quase normal.

New England Journal of Medicine 384;13 nejm.org April 1, 2021

e. Cite e explique brevemente três fatores que comprovadamente contribuem para a progressão mais rápida da DRC em crianças.

Aqueles com um diagnóstico glomerular tiveram um declínio médio maior em comparação com aqueles com um diagnóstico não glomerular. Além disso, pressão alta, altos níveis de proteinúria e anemia foram associados com progressão mais rápida para ESRD. Demografia e características das doenças associadas ao risco a uma rápida progressão para ESRD incluem idade mais velha em comparação com os mais jovens, puberdade e estágio de DRC mais alto (em comparação com DRC Estágio 2).

Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein - Editors
Pediatric Nephrology, Seventh Edition
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016, cap 66

f. Qual seria o melhor tratamento para falência renal de um lactente de 10 meses de vida? Por quê?

Transplante renal é o tratamento de escolha para crianças com falência renal de qualquer idade e deve ser realizado o quanto antes para reduzir comorbidades como atraso de crescimento e de desenvolvimento neurológico. No entanto deve-se considerar riscos para crianças menores como trombose do enxerto e infecções.

Referências:

Jalanko H, Mattila I, Holmberg C. Renal transplantation in infants.

Pediatr Nephrol. 2016; 31:725–735.

Rana A, Gruessner A, Gruessner RW. Estimation of life-years saved by solid-organ transplant—reply. JAMA Surg. 2015; 150:1015–1016.

Transplantation 2020;104: e236–e242.

2. Responda brevemente às seguintes questões acerca da síndrome nefrótica (SN) em pediatria:

a. Como é classificada a doença?

Recentemente a SN primária foi classificada quanto a etiopatogenia em 3 grupos: SN de origem genética, SN imuno-mediada e SN associada a fator circulante (Moin Saleem. Nature Reviews Nephrology 2019).

Além disso pode ser classicamente classificada de acordo com:

- idade de início: SN congênita, SN infantil, SN na infância
- Histologia (biópsia renal): Lesão Histológica Mínima (LHM), Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), Outras lesões histológicas: Glomerulonefrite proliferativa mesangial; Glomerulonefrite membranoproliferativa (tipos I, II e III);, Glomerulopatia membranosa, Glomerulonefrite crescêntica; Esclerose mesangial difusa
- Resposta ao tratamento com corticosteróide: SN corticossensível (SNCS):
 - recidivante infrequente,
 - recidivante frequente,
 - córtico-dependente, SN corticorresistente (SNCR)
- Evolução: Remissão completa, Remissão parcial, Ausência de remissão, Recidiva/Recaída

b. Descreva o tratamento da SN córtico-resistente.

Tratamento:

1- Tratamento não imunossupressor de primeira linha em crianças com SNCR: recomenda-se iniciar quaisquer inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou receptor de bloqueadores de angiotensina (ARBs), assim que o diagnóstico de SNCR é feito (grau B, recomendação moderada). IECA ou ARBs devem ser usados com cautela em pacientes com DRC estágio 4, e eles não devem ser iniciados ou deve ser interrompido em caso de depleção do volume intravascular, lesão renal aguda (IRA), hipercalemia ou frequente vômito / diarreia (forte recomendação). Em adolescentes do sexo feminino, a contracepção deve ser assegurada em a fim de evitar os efeitos teratogênicos dessas drogas.

2- Tratamento imunossupressor de primeira linha em crianças com SNCR:

-Droga inibidora de calcineurina CNI (ciclosporina ou tacrolimus) deve ser a terapia imunossupressora de primeira linha em crianças com SNCR e iniciada assim que o diagnóstico é confirmado (recomendação moderada).

-Redução do uso de Prednisona (PDN) uma vez que o diagnóstico de SNCR é estabelecido e descontinuar a terapia PDN após 6 meses (nota D, recomendação fraca).

-Recomenda-se suspender ou atrasar o tratamento CNI em pacientes com eTFG <30 ml / min / 1,73 m², IRA e / ou hipertensão não controlada

-Recomenda-se rever CNI e interromper o tratamento com PDN em pacientes com evidência de uma forma monogênica de SRNS (grau B, recomendação moderada).

- Quando os CNIs não estão disponíveis ou são inacessíveis, sugerimos usando ciclofosfamida (CPH) [intravenosa ou VO] com ou sem esteróides em altas doses (grau D, fraco recomendação).

Micofenolato de mofetil

-considerar em uma criança com SNCR e um eRFG <30 ml / min / 1,73 m², devido ao risco de nefrotoxicidade com CNI (recomendação fraca).

-sugere-se considerar o uso de MMF para manter a remissão em crianças com SNCR em remissão após CNI se desenvolverem uma recaída sensível a esteróides (grau C, recomendação fraca), e em pacientes com SNCR que atingiram remissão completa em Terapia CNI por pelo menos 12 meses

Co-intervenção com glicocorticoides

Não se recomenda rotina prolongada (> 6 meses) de tratamento PDN em conjunto com CNI e RAASi .

3-Abordagens de segunda linha

-pacientes com SNCR que não conseguem atingir pelo menos parcial remissão com CNIs (e quem não tem genética ou doença sindrômica) pode fazer uso de rituximabe pode ser considerado (nota C, recomendação fraca). Rituximabe não deve ser administrado na presença de tuberculose, hepatite B ou infecções pelo vírus JC. Em pacientes resistentes a rituximabe ou intolerantes a rituximabe, o uso de ofatumumab e purificação extracorpórea do sangue terapias como plasmáfereze, imunoadsorção ou aférese lipídica pode ser considerada (grau C, fraco recomendação)

4-Medidas adicionais para reduzir os sintomas e controle edema

Sal: evitar ingestão excessiva de sal

Fluido: não recomendamos a restrição de fluidos de rotina

Diuréticos: considerar o tratamento com diuréticos de alça (por exemplo, furosemida) em pacientes com edema grave. Dentro pacientes com edema refratário, a adição de metolazona, tiazidas ou diuréticos poupadores de potássio também pode ser considerado. Diuréticos não devem ser administrados a pacientes com sinais de depleção de volume intravascular incluindo capilar prolongado tempo de recarga, taquicardia, hipotensão e oligúria devido ao risco de trombose e IRA.

Proteína: não há evidências suficientes para recomendar um aumento ingestão de proteína em pacientes com SNCR

5-Recomendações para estilo de vida: apoiar a atividade física e uma vida saudável nutrição em crianças com SNCR e adaptação capacidade do paciente e estágio de CKD. Recomendamos aconselhar contra o fumo

6-Imunoglobulina: considerada em casos de baixos níveis séricos de IgG E recorrentes e / ou infecções graves

7-Vacinação : revisar o estado de vacinação da criança em início da doença e conclusão de todas as vacinações sem demora, especialmente para bactérias encapsuladas (pneumocócica, meningocócica, Haemophilus influenzae) e, se possível, vírus da varicela-zóster.

8-Prevenção de trombose

- mobilizar os pacientes tanto quanto possível e não colocar cateteres venosos centrais, exceto para um específico e necessidade transitória. Não há evidências suficientes para recomendar a profilaxia de rotina anticoagulação para crianças com SNCR e sem história anterior ou risco de trombose (sem classificação). Sugere-se anticoagulação preventiva com baixo peso molecular peso de heparina ou anticoagulantes orais nesses pacientes com história anterior de eventos tromboembólicos venosos, e consideração do tratamento para aqueles com fatores de risco (cateteres venosos centrais residentes, hereditários conhecidos predisposição trombofílica, doenças agudas com hospitalização, infecção ou risco de desidratação) (grau C, recomendação fraca). Sugere-se triagem trombofílica em pacientes com SRNS com fatores de risco adicionais, incluindo acessos venosos centrais, proteinúria de faixa nefrótica persistente e família positiva história de predisposição trombofílica.

Tratamento de hiper ou dislipidemia: redução de lipídios dependente da idade tratamento em crianças com persistência multirresistente NS e colesterol LDL em jejum persistentemente alto (> 130 mg / dl; > 3. 4 mmol / l)

IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Agnes Trautmann et al. Pediatric Nephrology, 2020.

c. Conceitue com brevidade o que é a barreira de filtração.

A barreira de filtração glomerular (GFB) separa a vasculatura do espaço urinário e consiste de três camadas com arranjo estrutural altamente especializado com células que interagem entre si. Os componentes da GFB formam três camadas: as células endoteliais fenestradas revestidas por um glicocálice, a membrana basal glomerular (GBM), e o diafragma de fenda, que liga o processos de podócitos vizinhos.

(Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein - Editors

Pediatric Nephrology, Seventh Edition

Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016,

pag 41)

d. Cite e explique o tratamento de uma doença renal monogênica causadora de SN, para a qual já existe terapia para retardar a progressão da doença.

Durante os últimos anos, distúrbios mitocondriais foram associados a SN. O problema metabólico nesses pacientes é uma diminuição nos níveis de mitocôndria. Coenzima Q10 (ubiquinona) é um componente essencial da mitocôndria na cadeia de transporte de elétrons. Sua biossíntese requer pelo menos 15 genes. Mutações em oito deles (PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ6, ADCK3, ADCK4 e COQ9) causam primária Deficiência de CoQ10, um grupo heterogêneo de distúrbios com idade variável de início (desde o nascimento até o sétima década) e fenótipos clínicos associados, variando de uma doença multissistêmica fatal a SN resistente a esteróides isolada ou com doenças do sistema nervoso. A suplementação de ubiquinona nesses pacientes parece ser útil no retardo da doença ou sintomas.

(Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma, Stuart L. Goldstein - Editors

Pediatric Nephrology, Seventh Edition

Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016,

Pg 764)

e. Quais são as indicações e vantagens de estudo genômico para crianças com SN?

Teste genético ou estudo genômico:

Indicações:

-Recomenda-se, se disponível, que o teste genético seja realizado em todas as crianças com diagnóstico de SNCR primária (grau B, recomendação moderada).

-Sugere-se dar prioridade aos testes genéticos em famílias com casos (história familiar de proteinúria / hematúria ou DRC de origem desconhecida), casos com características extra-renais, e aqueles em preparação para transplante renal (nota C, recomendação fraca).

-Sugere-se teste genético antes de uma biópsia renal em crianças com SNCR, especialmente em casos prioritários (veja acima), desde que os resultados estejam prontamente disponíveis (dentro de algumas semanas) (nota D, recomendação fraca).

- Não se recomenda a realização de testes genéticos em pacientes com sensibilidade inicial a esteróides que desenvolvem resistência a esteróides mais tarde no curso da doença (ou seja, resistência esteróide secundária)

-Vantagens:

O teste genético em pacientes com SNCR pode (i) fornecer aos pacientes e famílias com um diagnóstico inequívoco, (ii) podem descobrir uma forma de SNCR que é passível de tratamento (por exemplo, coenzima Q10), (iii) pode evitar a necessidade de uma biópsia renal e permitir o desmame precoce da terapia imunossupressora, (iv) pode permitir aconselhamento genético preciso e bem informado incluindo risco de recorrência pós-transplante, e (v) pode permitir o diagnóstico e gestão adequados de manifestações extra-renais.

IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Agnes Trautmann et al. Pediatric Nephrology, 2020.

f. Explique o mecanismo de ação da Ciclosporina no tratamento da síndrome nefrótica, independente do efeito imunossupressor.

estabilização do citoesqueleto de actina dos podócitos (bloqueio da desfosforilação da sinaptopodina)

g. Cite pelo menos 8 efeitos colaterais mais comuns esperados ao se utilizar Ciclosporina.

nefrotoxicidade

hepatotoxicidade

hipertensão

susceptibilidade a infecções

neurotoxicidade

hiperlipidemia

aumento no risco de malignidade

disfunção tubular renal: hiperuricemia, hipercalemia, hipomagnesemia

hirsutismo

dismorfismo facial

hipertrofia gengival

etc

- Pediatric Nephrology sexta edição

Section 5 e Pag 1907

- Nat Med. Sep 2008; 14(9): 931–938.

- Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Apr;8(4):637-48