

AValiação DA FUNÇÃO RENAL APÓS NEFRECTOMIA UNILATERAL EM CRIANÇAS PORTADORAS DE TUMOR DE WILMS

Renal function in long-term survival after unilateral nephrectomy in children with Wilms tumor

SYUMARA ROSSI MARCENO¹ BEATRIZ DE CAMARGO² ALOIS BIANCHI³

47 crianças tratadas por tumor de Wilms foram avaliadas quanto à função renal. Não foram encontradas alterações renais importantes. As alterações encontradas a longo prazo das crianças nefrectomizadas são discutidas pelos autores.

Unitermos: Efeitos tardios, tumor de Wilms, função renal.
Keywords: Late effects, Wilms' tumor, renal function.

Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.

Introdução

O tratamento do tumor de Wilms consiste em nefrectomia acompanhada de quimioterapia e radioterapia, de acordo com a histologia e estadiamento. Atualmente, altos índices de cura são alcançados e o tratamento visa tanto manter essas altas taxas como também diminuir a morbidade. As consequências da nefrectomia unilateral a longo prazo têm sido motivo de muitos estudos e os resultados são controversos. Esse estudo tem o objetivo de avaliar a função renal, após nefrectomia unilateral, em crianças portadoras de tumor de Wilms, com um tempo mínimo de acompanhamento de três anos.

Casuística e métodos

No Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo, no período de 1974 e 1990, foram tratadas 215 crianças portadoras de tumor de Wilms, e, destas, 47 foram submetidas à avaliação detalhada da função renal. Os parâmetros clínicos e terapêuticos avaliados foram: idade à nefrectomia, radioterapia (campo e dose), quimioterapia, uso de antibióticos, pres-

Endereço para correspondência: Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

são arterial e tempo de acompanhamento. Na avaliação laboratorial os exames utilizados foram: uréia e creatinina séricas, clearance de creatinina (em urina de 24 horas), urina tipo I, proteinúria de 24 horas, hemoglobina sérica e ultrassom renal. A pressão arterial foi sempre medida por um único médico, com a criança sentada, no membro superior direito e com manguito adequado para idade e tamanho.

Resultados

Das 47 crianças, 17 eram meninos e 30 meninas. A idade à nefrectomia variou de 3 a 95 meses, com média de 38,6 e mediana de 37 meses. O estadiamento foi o recomendado pelo NWTS (National Wilms Tumor Study) (6). Dezenove crianças eram portadoras de tumores do estágio I; 5 do estágio II; 17 do estágio III; e 5 do estágio IV. Dez dos 47 pacientes utilizaram antibióticos nefrotóxicos, sendo 9 aminoglicosídeos (amicacina) e 1 caso utilizou anfotericina-B. Todos foram submetidos à quimioterapia com 2 ou 3 drogas (actinomicina, vincristina e adriamicina), de acordo com o protocolo vigente. A radioterapia foi utilizada em 27 casos, sendo em 23 abdominal total e, destes, 1 caso com dose complementar em loja renal. Cinco crianças receberam radioterapia pulmonar (tabela 1). As doses administradas em abdome variaram de 900 a 5000 cGy. Desde 1974 é utilizado o acelerador linear (Clinac 4-Varian). A proteção do rim remanescente se fez com chumbo, não se ultrapassando 1.800 cGy de dose total neste rim. A pressão arterial foi avaliada em 38 pacientes e foi considerada sempre adequada para a idade.

A creatinina sérica foi dosada em 45 pacientes e variou de 0,4 a 0,9mg/% (mediana de 0,6mg/%). O clearance de creatinina, feito em 39 casos, variou de 46 a 160ml/min (corrigido sempre para a idade e o peso) e sempre foi normal.

No exame de urina tipo I, a proteinúria elevada ocorreu em um caso. O valor da hemoglobina variou de 10,6mg% a 15,2mg% (mediana de 12,8mg%).

Em todos os pacientes foi realizada ultra-sonografia renal. Em 34 foi normal; em 12 havia vicariância; em 1 hidronefrose. O tempo de acompanhamento variou de 3 a 16 anos com mediana de 5, e correspondeu ao momento em que foi feita a avaliação renal para este estudo.

Discussão

Os pacientes estudados representam 22% das crianças portadoras de tumor de Wilms que deram entrada no Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo no período de 1974 a 1990. Atualmente o tumor de Wilms é, dos tumores da infância, aquele com maior taxa de cura, e o tratamento visa essencialmente a diminuição da morbidade. A abordagem cirúrgica clássica consiste em nefrectomia total e é parte

Tabela 1 - Pacientes que receberam radioterapia (27 pacientes)

Paciente	Campo da radioterapia (S)	Dose cGy	Estádio
01	Abdominal	1.800	III
02	Abdominal	900	III
03	Abdominal	5.000	III
04	Abdominal	1.050	III
05	Abdominal	1.800	IV
	Flanco direito	1.000	
06	Abdominal	1.050	III
07	Abdominal	1.050	III
08	Abdominal	1.000	III
09	Torácico	1.200	III
	Abdominal	1.050	
10	Abdominal Anterior	2.100	II
	Abdominal Posterior	1.950	
11	Abdominal Total	1.500	IV
	Hipocôndrio Direito	1.500	
12	Abdominal	3.000	III
13	Torácico	1.200	IV
14	Abdominal	1.050	III
15	Torácico	1.200	IV
	Abdominal	1.000	
16	Abdominal total	3.000	IV
	Hepático	200	
17	Abdominal	2.400	III
18	Abdominal	1.050	III
19	Abdominal	1.050	III
20	Abdominal	2.736	II
	Leito cirúrgico	3.636	
21	Loja renal direita	3.000	II
22	Abdominal	1.050	III
23	Abdominal	1.050	III
24	Loja renal direita	3.000	II
25	Abdominal	1.050	III
26	Torácico	1.300	IV
27	Loja renal direita	1.300	III

fundamental do estadiamento e tratamento. A longo prazo, as consequências deste procedimento têm sido objeto de numerosos estudos, e os resultados permanecem controversos (1, 3, 19, 20, 22). O rim remanescente passa a apresentar hiperfiltração adaptativa, que faz parte do processo. Sugere-se que a hiperfiltração produza lesões glomerulares, incluindo dano epitelial e glomeruloesclerose. Nas medidas preventi-

vas propostas é incerto se a restrição protéica da dieta ou cuidados para diminuição da pressão capilar glomerular previnam o dano do glomérulo.

Discute-se se este processo compensatório pode ser prejudicado pela quimioterapia. A actinomicina, que é um antimetabólito, interferiria na divisão celular rápida diminuindo a hiperplasia (19, 26). *Wilkstad* e cols. (28) demonstraram que os pacientes nefrectomizados por hidronefrose apresentavam rim remanescente maior do que os nefrectomizados por tumor de Wilms e que utilizaram quimioterapia com actinomicina D.

A radioterapia é nefrotóxica, agindo tanto na microvasculatura como no parênquima renal. A toxicidade é dose-dependente, e doses superiores a 1.200 cGy parecem ser causadoras de lesões renais importantes (4, 10, 13, 23). Quando inferiores parecem não causar toxicidade renal importante (4). O comprometimento de arteríolas e de capilares são de importância primária na patogenia da nefrosclerose induzida pela radiação. O epitélio renal parece ser relativamente resistente à ação direta da radiação, mas pode haver degeneração como resultado de dano da microvasculatura. Os túbulos proximais são, aparentemente, mais afetados que os distais (9, 21). Como conseqüência, poderá haver desenvolvimento de proteinúria progressiva, além do aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina. A longo prazo o efeito da radiação sobre as artérias de grande e médio calibres (artéria renal e aorta), é a estenose destas, levando a aumento dos níveis de uréia e creatinina, e hipertensão renovascular (21). A idade à nefrectomia parece ser importante no grau de intensidade dos danos renais. *Robitaille* e cols. (20) encontraram alteração nos níveis de clearance de creatinina nos pacientes que foram submetidos à nefrectomia, com idades inferiores a 6 anos, porém sem significância estatística. Entretanto, os danos renais foram maiores nas crianças com tempos de seguimento maior (3, 12).

Em 139 pacientes nefrectomizados estudados por *Higashihara* e cols. (8), a excreção urinária de proteína aumentou com o decorrer dos anos, assim como houve o aumento da N-acetil β -D glucosaminidase (β 2-microglobulina) sugerindo dano glomerular e tubular.

Em relação à hipertensão arterial, os resultados também têm sido controversos. *Argueso* e cols. (1) encontraram 10% de pacientes com hipertensão arterial em grupo de 138 crianças submetidas à nefrectomia unilateral (seguimento médio de 24,7 anos).

Kantor e cols. (10) avaliaram a pressão arterial em 119 pacientes sobreviventes de tumor renal na infância, e em 20% dos casos (24 casos) foi encontrada hipertensão arterial, correspondendo à mesma taxa encontrada na população geral. Entretanto este estudo apresenta várias deficiências, sendo que grande porcentagem de pacientes concordaram em participar, mas não é referida a prevalência de hipertensão arterial nos pacientes que não concordaram.

Recente trabalho, realizado pelo NWTs (National Wilms Tumor Study) (7), onde foi analisada a pressão arterial de 1.528 crianças, mostrou aumento da pressão arterial diastólica em 7% delas, mas os autores chamam atenção de que esses dados devem ser analisados com muita cautela, pois nem sempre a medida da pressão arterial obedeceu às normas recomendadas.

A metodologia para avaliação laboratorial da função renal utilizada em nosso estudo foi a mesma de outros trabalhos. Alguns no entanto procuram uma análise mais minuciosa, visando também encontrar o tipo de lesão renal. A já citada β 2 - microglobulina normalmente ultrapassa a membrana basal glomerular e é reabsorvida nos túbulos contornados proximais. Em outro trabalho, que incluiu 76 pacientes, se pesquisou a relação creatinina/proteína em amostras de urina, em que 11 pacientes tinham valores aumentados, e houve relação com tumor de Wilms bilateral, anormalidades congênitas renais e utilização de drogas nefrotóxicas (ifosfamida e carboplatina) (17).

Levitt e cols. (12) dosaram eletrólitos, uréia e creatinina séricos, com contagem sangüínea total, taxa de filtração glomerular (TFG) e microalbuminúria. Disfunção renal foi encontrada em 32% dos casos, incluindo 10 com diminuição da taxa de filtração glomerular; 6 com hipertensão, e 5 com excreção de albumina aumentada.

Em nosso estudo, além de proteinúria (1 caso), não encontramos outras alterações na função renal. Porém, nosso tempo de seguimento ainda é curto, e as anormalidades ainda poderão ocorrer neste grupo de pacientes. São necessários, a longo prazo, maior e melhor avaliação para determinar se os pacientes com rim único se beneficiarão da restrição precoce de dieta protéica ou das medidas farmacológicas que diminuam a pressão capilar glomerular. Embora o prognóstico global seja bom, é importante que os pacientes nefrectomizados unilateralmente na infância, e seus pais, sejam conscientes da possibilidade de prejuízo renal mais tardiamente. A função renal deve ser constantemente avaliada nestes pacientes.

Summary

Renal function were assessed in 47 children after unilateral nephrectomy for Wilms' tumor. No significant effects were observed. The authors discuss the long-term consequence of nephrectomy in children.

Referências bibliográficas

- 1 - ARGUESO, L. R. et al. - *Prognosis of children solitary kidney after unilateral nephrectomy.* J Urol., 148:747-51, 1992.
- 2 - ARNEIL, G. C. et al. - *Nephritis in two children after irradiation and chemotherapy for nephroblastoma.* Lancet, 1:960-3, 1978.
- 3 - BAUDOIN, P.; PROVOOST, A. P.; MOLENAAR, J. C. - *Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood.* Am J Kidney Dis. 1993. (in press)
- 4 - CASSADY, J. R. et al. - *Effect of low dose irradiation renal enlargement in children following nephrectomy for Wilms' tumor.* Acta Radiol Oncol., 20:5-8, 1981.
- 5 - DINKEL, E. et al. - *Renal growth in patients nephrectomized for Wilms' tumor as compared to renal agenesis.* Eur J Pediatr., 147:54-8, 1988.
- 6 - FAREWELL, V. T. et al. - *Retrospective validation of a new staging system for Wilms' tumor.* Cancer Clin Trials, 4:167-71, 1981.
- 7 - FINKLESTEIN, J. Z. et al. - *Diastolic hypertension in Wilms' tumour survivors: a late effect of treatment.* Am J Clin Oncol., 16:201-5, 1993.
- 8 - HIGASHIHARA, E. et al. - *Long-term consequence of nephrectomy.* J Urol., 14:239-43, 1990.
- 9 - JEREB, B. et al. - *Renal function in long-term survivors after treatment for nephroblastoma.* Acta Paediatr., 62:577-84, 1973.
- 10 - KANTOR, A. et al. - *Hypertension in long-term survivors of childhood renal cancers.* J Clin Oncol, 7:912-5, 1989.
- 11 - LANDMAN, J. P. et al. - *Late renal sequelae after unilateral nephrectomy for Wilms' tumour treatment: 20 years follow-up.* Proc Asco, 10:1084, 1991. (abstracts)
- 12 - LEVITT, G. et al. - *Renal size and function after cure of Wilms' tumour.* Br J Cancer, 66:877-82, 1992.
- 13 - LUTTENEGGER, T. J.; GOODING, C. A.; FICKENSCHER, L. G. - *Compensatory renal hypertrophy after treatment for Wilms' tumour.* Am J Roentgenol., 125:348-51, 1975.
- 14 - MAKIPERNA, A. et al. - *Renal growth and function 11-28 years after treatment of Wilms' tumour.* Eur J Pediatr., 150:444-7, 1991.
- 15 - MCGILL, C. W. et al. - *Post radiation renovascular hypertension.* J Pediatr Surg., 14:831-3, 1979.
- 16 - MITUS, A.; TEFFT, M.; FELLERS, F. X. - *Long-term follow-up of renal functions of 108 children who underwent nephrectomy for malignant disease.* Pediatrics, 44:912-21, 1969.
- 17 - MPOFU, C.; MANN, J. R. - *Urinary protein/creatinine index in follow-up of patients with Wilms' tumour after nephrectomy.* Arch Dis Chil., 67:1462-4, 1992.
- 18 - MOSCOWITS, P. S.; DONALDSON, S. S.; CANTY, E. - *Chemotherapy induced inhibition of compensatory renal growth in the immature mouse.* Am J Roentgenol., 134:491-6, 1980.
- 19 - PROVOOST, A. P.; BRENNER, B. M. - *Long-term follow-up of humans with single kidneys: the for longitudinal studies to assess true changes in renal function.* Current Opinion Nephrol Hypertension, 2:521-6, 1993.
- 20 - ROBITAILLE, P. et al. - *Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood.* Lancet, 1:1297-9, 1985.
- 21 - SCULLY, R. E.; MARK, E. J.; MACNEELY, B. V. - *Case records of the Massachusetts General Hospital, case 17.* N England J Med., 312:111-9, 1985.
- 22 - STECKLER, R. E.; RIEHLE Jr., R. A.; VAUGHAN Jr., E. D. - *Hiperfiltration induced renal injury in normal man: myth or reality.* J Urol., 144:1323-7, 1990.
- 23 - TEFFT, M. - *Radiation related toxicities in National Wilms' tumour study number 1.* Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2:455-63, 1977.
- 24 - THOMAS, P. R. M. et al. - *Late effects of treatment for Wilms' tumour.* Int J Radiat Oncol Biol Phys., 9:651-7, 1985.
- 25 - VAETH, J. M. - *The remaining kidney in irradiated survivors of Wilms' tumour.* Am J Roentgenol., 92:148-51, 1964.
- 26 - WALKER, R. D. et al. - *Compensatory renal growth and function in postnephrectomized patients with Wilms' tumour.* Urology, 19:127-30, 1982.
- 27 - WELCH, R. T.; MC ADAMS, J. - *Focal glomerulosclerosis as a late sequela of Wilms' tumour.* J Pediatr., 108:105-8, 1986.
- 28 - WILKSTAD, I. et al. - *A comparative study of size and function of the remnant kidney in patients nephrectomized in childhood for Wilms' tumour and hydronephrosis.* Acta Paediatr Scand., 75:408-14, 1986.