Rev Port Nefrol Hipert 2004; 18 (1): 15-32

Nefrocalcinose medular humana

Adelaide Serra, Miguel Correia

Departamento de Histologia/Embriologia e Biologia Celular
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.

INTRODUÇÃO

O termo *Nefrocalcinose* foi pela primeira vez utilizado por Albright em 1934 para descrever os depósitos de cálcio intra-renais detectados radiologicamente no hiperparatiroidismo primário[1]. Ao contrário do que se verifica na nefrolitíase, em que há deposição de cálculos na árvore excretora (cálices e bacinete), na nefrocalcinose a deposição de sais de cálcio dá-se no parênquima renal. Actualmente, fala-se em *Nefrocalcinose* sempre que existe um aumento generalizado do conteúdo renal de cálcio. Apesar de habitualmente não serem distintas entre si, pode considerar-se que o aumento do conteúdo renal em cálcio ocorre em 3 fases, representando diferentes graus de lesão renal[2, 3]:

1. Nefrocalcinose química, em que se verifica apenas aumento do conteúdo intracelular em cálcio, sobretudo nas células tubulares[3-9];
2. Nefrocalcinose microscópica, em que o cálcio está já precipitado (habitualmente sob a forma de oxalato ou fosfato de cálcio) mas os depósitos são ainda muitos pequenos para serem visualizados através dos métodos de imagem (só identificáveis microscopicamente, através de biópsia renal); esta é a forma mais estudada em animais de laboratório[2];
3. Nefrocalcinose macroscópica, em que os depósitos de cálcio atingiram já dimensões que permitem a sua visualização a olho nu (autópsia, cirurgia) ou através de métodos de imagem radiológicos ou ecográficos. Esta é a forma clinicamente detectável no Homem.

Recebido em 19/09/2003
Aceite em 28/11/2003

A nefrocalcinose microscópica, sendo uma fase mais precoce e que só pode ser detectada histologicamente, é mais frequentemente observada em animais de laboratório; a nefrocalcinose macroscópica, habitualmente detectada por meios não invasivos, é a forma mais diagnosticada e mais estudada no Homem[2], uma vez que raramente é feita a biópsia renal nas fases mais precoces da doença.

A **nefrocalcinose macroscópica** pode apresentar-se sob 3 formas:

1. Nefrocalcinose cortical, em que a deposição dos sais de cálcio ocorre na região cortical do rim. Os focos de calcificação são habitualmente difusos, mas tendem a coalescer. São calcificações quase sempre distróficas, ou seja, a deposição de cálcio dá-se em tecido desvitalizado (por infecção, neoplasia, isquémia ou enfarte), e o fósforo e cálcio séricos são habitualmente normais[1, 10]. As causas mais frequentes de nefrocalcinose cortical são a necrose cortical (geralmente após quadro de choque prolongado) e a glomerulonefrite crónica.
2. Nefrocalcinose medular, em que a deposição de sais de cálcio acontece predominantemente na região medular e de transição cortico-medular. As calcificações são geralmente metastáticas, uma vez que surgem em tecido renal normal, e resultam de um produto fosfo-cálcico aumentado ou de alterações do pH do meio[10]. O hiperparatiroidismo primário, a acidose tubular renal e o rim esponjoso medular são as principais causas de nefrocalcinose medular.
3. A Nefrocalcinose mista atinge tanto o córtex renal como a medula. É uma situação muito rara, podendo ser observada na oxalose primária ou secundária (calcificações difusas e regulares) ou na infecção atípica por *Mycobacterium avium intracellulare* nos doentes com SIDA (calcificações não homogéneas e dispersas).

A **nefrocalcinose medular** é a forma mais frequente de nefrocalcinose macroscópica, compreendendo a cerca de 97-98% dos casos descritos na literatura[1,2]. Surge habitualmente em adultos jovens (30-40 anos), predominando no sexo feminino. Não se acompanha de sintomatologia específica a menos que haja nefrolitíase concomitante[2]. A função renal pode estar severamente alterada ou normal, dependendo da gravidade das lesões e do tempo de evolução da doença na altura do diagnóstico.

ETIOLOGIA

As principais causas de nefrocalcinose medular estão explicitadas no Quadro I. Qualquer situação que se acompanhe de hipercalcémia e/ou hipercalciúria intermitente ou mantida pode causar nefrocalcinose[2].

O hiperparatiroidismo primário é a causa mais frequente de nefrocalcinose medular (NcM) no adulto, sendo responsável por 30 a 40% dos casos[2]. A NcM não é, habitualmente, muito marcada, dependendo mais do tempo de duração da hipercalcémia do que dos níveis séricos de cálcio[12] e não se relacionando de forma directa com o grau de insuficiência renal[2].

A acidose tubular renal (ATR) tipo I ou distal é a segunda causa mais frequente de NcM (+ 20%) e é, de todas as patologias que causam NcM, a que apresenta maior incidência desta complicação: cerca de 80% dos doentes com ATR tipo I desenvolvem NcM[2,13]. A ATR secundária ou associada a outras patologias (uropatia obstrutiva, pielonefrite crónica secundária a urolitíase, síndrome de Sjögren,

QUADRO I
Etiologias da Nefrocalcinose Medular

- Hiperparatiroidismo primário
- Acidose tubular renal
- Rim esponjoso medular
- Hipercalciúria idiopática
- Desconhecida
- Hiperoxalúria (primária, entérica ou tóxicos)
- Hipercalcémia secundária (sarcoidose, neoplasias, metástases, osteoporose rapidamente progressiva, síndrome milk-alkali...)
- Hipervitaminose D
- Hipomagnesiémia
- Drogas (furosemido, acetazolamida, anfotericina B, etc.)
- Hiperfosfatémias (alimentar, tratamento do raquitismo)
- Hipokaliémia crónica (hiperaldosteronismo primário, síndrome de Bartter)
- Outras (tuberculose renal, drepanocitose, síndrome de Cushing, hipertiroidismo/hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, glicogenose tipo I, pseudoxantoma elástico, fibrose quística, necrose tubular, necrose papilar ...)

lúpus eritematoso sistémico, tiroidite auto-imune, eliptocitose congénita, drepanocitose, síndrome de Ehlers-Danlos, glicogenose tipo I, tratamento com anfotericina B, etc.) também apresenta elevada incidência de NcM. A própria NcM causa ATR distal, pelo que nem sempre é fácil determinar se a ATR é causa ou consequência da NcM. Apesar da gravidade da NcM presente na ATR, a função renal mantém-se mais ou menos preservada, desde que sejam atempadamente tratados os episódios obstrutivos que se lhe podem associar, e raramente evolui para insuficiência renal crónica[2]. A maioria dos doentes apresenta uma acidose metabólica hiperclorémica, mas em cerca de 20 a 35% dos casos não existe acidose metabólica[13-16], uma vez que está mantida a capacidade de excreção de ião hidrogénio sob a forma de amónia. Nestes casos, a alteração da capacidade tubular para acidificar a urina pode ser posta em evidência através da prova de sobrecarga ácida com cloreto de amónia[17,18]. Os doentes com ATR são frequentemente hipercalciúricos, mas a causa mais importante de NcM na ATR parece ser a excreção reduzida de citrato. Na urinas alcalinas, como é o caso da ATR, o citrato urinário encontra-se normalmente elevado, mas na ATR está diminuído, provavelmente devido à acidose intracelular das células tubulares que condiciona uma reabsorção aumentada de citrato e, consequentemente, diminuição do citrato filtrado[19]. A NcM é rara na ATR proximal ou tipo II, provavelmente porque esta se acompanha habitualmente de Síndrome de Fanconi, em que se verifica uma excreção aumentada de citrato, aminoácidos e outros aniões orgânicos que, tal como o citrato, são capazes de se ligar ao cálcio e formar complexos solúveis, prevenindo assim o aparecimento de NcM[2].

O Rim Esponjoso Medular é uma patologia rara[1], mas é a terceira causa de NcM[1, 2, 10],

associando-se frequentemente a hipercalciúria[20] e/ou acidose tubular renal distal (geralmente incompleta)[21-23]. Radiologica e ecograficamente, os depósitos de cálcio são habitualmente maiores, distribuem-se de forma mais irregular e são mais bem definidos do que nas causas metabólicas de NcM[2]. O diagnóstico é estabelecido, na grande maioria dos casos, através da urografia intravenosa de eliminação (UIV), que evidencia as ectasias dos tubos colectores ao nível da medula renal[1,2]. A nefrocalcinose que acompanha o Rim Esponjoso Medular pode ser muito marcada, envolvendo todos os cálices, o bacinete e até o ureter[24], impossibilitando o diagnóstico através da UIV[2].

A hipercalciúria idiopática é uma das causa metabólicas mais frequentes de litíase renal, mas é responsável por apenas 6% dos casos de NcM[2]. Predomina no sexo masculino e parece apresentar tendência familiar[25-27], embora os casos reportados possam corresponder, efectivamente, a situações de Doença de Dent ou Nefrolitíase Recessiva ligada ao X[2].

A hiperoxalúria (familiar, por aumento da absorção intestinal de oxalatos ou por intoxicação exógena por oxalatos ou seus percursores), é responsável por cerca de 4,5% dos casos de NcM[2]. Na hiperoxalúria primária, a produção endógena de oxalatos está aumentada cerca de 20 vezes o normal, levando à deposição de oxalato de cálcio em vários órgãos, entre os quais o rim. A insuficiência renal surge habitualmente ainda na infância ou na adolescência. A nefrocalcinose é, na maioria dos casos, medular, podendo estar presente também nefrocalcinose cortical nas formas mais graves e fulminantes da doença[28, 29]. Na maioria dos casos de hiperoxalúria entérica causada por derivações intestinais ou doença intestinal a NcM é ligeira e pode passar despercebida, mas em alguns doentes segue um curso tão grave como o da hiperoxalúria primária e, se não for detectada, pode levar a insuficiência renal crónica em poucos anos[30]. A intoxicação por percursores dos oxalatos, como o etilenoglicol e o metoxiflurano, provoca uma hiperoxalúria aguda, que se associa habitualmente a nefrocalcinose microscópica e insuficiência renal aguda, frequentemente reversíveis[31, 32].

O consumo exagerado de leite ou de sais de cálcio para o tratamento da úlcera péptica, frequente antes do aparecimento dos bloqueadores H_2, pode desencadear episódios intermitentes ou mantidos de hipercalcémia e alcalose metabólica, que podem levar ao aparecimento de NcM[33]. A osteoporose rapidamente progressiva que se associa à NcM pode ser pós-menopausica, senil ou resultante de imobilização prolongada, mas a forma mais frequente é a que se associa ao Síndrome de Cushing, quer seja endógeno ou por administração de ACTH ou de corticosteróides. A ACTH é utilizada no tratamento das convulsões infantis durante 6 a 18 semanas[34, 35], e poderá desencadear o aparecimento de NcM por hipervitaminose D e hiperparatiroidismo[36]. A terapêutica prolongada com corticóides condiciona hipercalcémia e/ou hipercalciúria, sendo esse o mecanismo que leva ao aparecimento da NcM[2]. A hipercalcémia secundária a patologia maligna estava classicamente associada à destruição óssea secundária a metástases, no entanto, estudos recentes vieram mostrar que as lesões osteolíticas serão responsáveis por apenas cerca de 20% dos casos[37-39]. Alguns tumores produzem uma hormona semelhante à PTH – PTH related protein (PTHRP), que interage com os receptores da PTH, activando a reabsorção óssea e aumentando os níveis renais de AMP_c (aumento da reabsorção tubular de cálcio). Esta hormona está normal nos casos de hipercalcémia devida a metástases osteolíticas ou hiperparatiroidismo primário[37]. Os tipos de tumor que mais

frequentemente produzem PTHRP são o carcinoma da mama, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renais e carcinoma da bexiga[37,40,41]. Outras neoplasias que provavelmente produzirão PTHRP, mas que ainda não estão suficientemente documentadas, são o nefroma mesoblástico[42], alguns carcinomas do pulmão[43], linfoma não-Hodgkin primário[44], linfomas de células T adultas e alguns linfomas de células B[43]. A hipercalcémia desaparece com a remoção do tumor e só reaparece quando há recorrência[45]. A PTHRP também está presente nos queratinocitos normais, tecido mamário, cérebro e glândulas paratiroideias[37]. Apesar da produção de PTHRP ser a principal responsável pela hipercalcémia das doenças malignas, a hipercalcémia osteolítica também ocorre, sobretudo no carcinoma da mama[37, 38], nos linfomas e no mieloma múltiplo[39], podendo ser distinguida da anterior pela presença de valores séricos normais de PTHRP e pela ausência de subida do AMP_c urinário[37]. A nefrocalcinose que acompanha as doenças malignas é macroscópica numa percentagem reduzida de casos (com a excepção do carcinoma da paratiroideia), embora a nefrocalcinose microscópica e a insuficiência renal sejam frequentes[2].

A hipervitaminose D, resultante do tratamento do hipo ou do hiperparatiroidismo, do raquitismo vitamina D-dependente ou do abuso de vitaminas, é também uma causa importante de hipercalcémia e de NcM. Em muitos casos, os suplementos orais de fosfatos utilizados no tratamento de hipofosfatémias ou de doença óssea também poderão contribuir para a calcificação do parênquima renal[2]. A sarcoidose está também frequentemente associada à NcM, devido ao aumento da conversão da 25-vitamina D_3 em 1,25-vitamina D_3 ao nível do granuloma sarcoidótico, com consequente hipercalcémia. Em algumas situações, os níveis séricos de cálcio podem ser normais na altura do diagnóstico da NcM, mas ocorreram episódios anteriores de hipercalcémia intermitente, que podem ser detectados através da história clínica ou do achado de calcificações na córnea[2].

Dados experimentais mostram que a deplecção de magnésio está associada a calcificação do parênquima renal[46], embora o mecanismo de acção não esteja ainda totalmente esclarecido: alguns autores referem que a diminuição do magnésio sérico se associa a uma diminuição do citrato urinário[47], enquanto outros estudos indicam que o déficit de magnésio aumenta a actividade da adenilciclase ao nível do rim[48], o que sugere uma susceptibilidade para o desenvolvimento de NcM em resposta a uma hiperparatiroidismo nutricional[49]. Uma revisão das nefropatias familiares com perda de magnésio mostrou que apenas o síndrome hipomagnesiémia-hipercalciúria se acompanha de NcM[50]. Esta é uma patologia autossómica recessiva, em que existe um defeito da reabsorção do magnésio e do cálcio ao nível da porção ascendente da ansa de Henle, com perdas urinárias de cálcio 3 a 4 vezes superiores ao normal. A nefrocalcinose surge na infância e é tipicamente do tipo medular. A capacidade de acidificação pode estar ligeiramente alterada, provavelmente devido à própria NcM. A insuficiência renal crónica, com necessidade de terapêutica de substituição, instala-se ainda na infância ou no início da idade adulta[51,52].

O inibidor da anidrase carbónica acetazolamida predispõe a formação de cálculos renais e nefrocalcinose[53,54], provavelmente por aumentar o pH urinário e diminuir a excreção de citrato[55]. A acidose desencadeada pela acetazolamida é do tipo proximal, que habitualmente não se associa a nefrocalcinose, mas existem casos descritos de NcM associada à terapêutica prolongada com acetazolamida[2]. O furosemido aumenta a excreção urinária de

cálcio tanto em crianças como nos adultos, sendo reconhecido como causa importante de NcM em crianças muito prematuras, com baixo peso à nascença e com doença pulmonar com retenção de líquidos, que necessitam de terapêutica contínua com doses elevadas de furosemido durante várias semanas[56-59]. Nos adultos, esta associação raramente tem sido observada, estando descritos na literatura um número muito restrito de casos de nefrocalcinose induzida pelo furosemido[60,61]. A anfotericina B altera a permeabilidade do tubo distal, permitindo a passagem retrógrada de H^+ do lúmen para o sangue, diminuindo assim a secreção de cargas ácidas e condicionando uma ATR distal por defeito de gradiente[62].

Os estados crónicos de hipokaliémia estão associados a lesão do epitélio tubular[63] e a citrato urinário diminuído[19], podendo a hipokaliémia persistente, por si só, predispor ao aparecimento de NcM[2]. A hipokaliémia está presente em várias patologias que habitualmente levam a NcM, das quais as mais importantes são a ATR distal e o síndrome de Bartter (hiperplasia do aparelho justa-glomerular, perda renal de potássio com hipokaliémia, e hipercalciúria com ou sem hipercalcémia). O hiperaldosteronismo primário e o síndrome de Liddle (hipertensão, hipokaliémia, alcalose metabólica, perda renal de potássio e níveis séricos de renina e aldosterona suprimidos) são também situações com hipokaliémia que podem cursar com NcM.

Outras causas menos frequentes de NcM incluem todas as patologias que condicionam isquémia ou lesão do tecido renal, com deposição secundária de cálcio no tecido desvitalizado, como sejam necrose tubular aguda, tuberculose renal ou necrose papilar (associada sobretudo ao consumo prolongado de fenacetina). As hormonas tiroideias parecem ter um papel protector do rim, uma vez que apesar de frequentemente existirem hipercalcémia e hipercalciúria, a NcM é muito rara no hipertiroidismo[2]. Existe apenas um caso descrito de NcM microscópica num doente com tirotoxicose e hipercalcémia[64]. Por outro lado, o hipotiroidismo congénito é reconhecido como uma das causas de NcM infantil[2], apesar da maioria dos doentes ser normocalcémico[65,66], o que aponta para a existência de um papel protector ainda desconhecido das hormonas tiroideias[67,68].

A percentagem de NcM classificadas como sendo de etiologia desconhecida varia de série para série, atingindo em alguns casos os 7%[2]. Esta percentagem pode facilmente ser atribuída ao facto de um número significativo de doentes não completar a investigação ou apresentar já insuficiência renal quando se inicia o estudo[2].

CLÍNICA

A NcM não se acompanha de sintomatologia, a menos que se acompanhe de nefrolitíase. Quando há destruição das células tubulares e nucleação de cálculos renais intratubulares, a forma de apresentação da NcM pode ser com cólica renal, emissão de cálculos ou areias, hematúria ou infecção urinária. A poliúria e sede são geralmente os primeiros sintomas a surgir e devem-se a um defeito de concentração dos túbulos renais. Por vezes, a forma de apresentação é a de insuficiência renal ou de sintomatologia da patologia de base e, nestes casos, a NcM é detectada acidentalmente por ecografia. A hipertensão arterial é muito menos frequente que na maioria das doenças renais, provavelmente porque o aparelho justa-glomerular não é afectado nas fases iniciais da doença e porque existe frequentemente perda renal de sal.

Em vários casos de NcM de diferentes etiologias (hiperparatiroidismo primário, ATR

distal, doença de Dent, hiperoxalúria primária tipo 1 e rim esponjoso medular) foram identificadas eritrocitose e aumento da excreção urinária de eritropoietina[69,70]. O aumento de produção de eritropoietina foi atribuído a um estado de hiperreninismo, desencadeado pela perda renal de sal e consequente hipovolémia ou simplesmente pela presença física da NcM[71].

A proteinúria só excede os 500 mg/24h na doença de Dent, mas a piúria microscópica é quase uma constante mesmo na ausência de infecção urinária, e traduz a resposta inflamatória crónica à presença das calcificações parenquimatosas[2]. Os episódios de infecção urinária são raros.

A capacidade de acidificação está frequentemente comprometida tanto na ATR distal como na maioria das NcM de outras etiologias, devido ao facto de a NcM, por si só, ser causa de ATR distal. Assim, o diagnóstico de ATR distal não pode assentar apenas na evidência do defeito de acidificação, sendo necessário pesquisar a história familiar, pessoal e a presença de anomalias imunes associadas[2].

O defeito de concentração urinária é invariável na NcM, e deverá resultar da alteração do mecanismo de contracorrente causado pela deposição de cálcio no parênquima e pela inflamação crónica da medula[2].

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de NcM é imagiológico, através da observação do aspecto típico de pequenos nódulos ou calcificação extensa das pirâmides medulares na ecografia renal.

Até há cerca de 15-20 anos, altura em surge a ultrassonografia, todos os casos de nefrocalcinose eram diagnosticados através da radiologia convencional[2]. A radiografia simples do abdómen (Figura 1a), a tomografia das locas renais (Figura 1b) ou a urografia de eliminação são, no entanto, métodos pouco sensíveis e pouco específicos, permitindo o diagnóstico num reduzido número de casos, mesmo em fases mais avançadas da doença[2, 10]. No Rx simples do abdómen, as calcificações só são

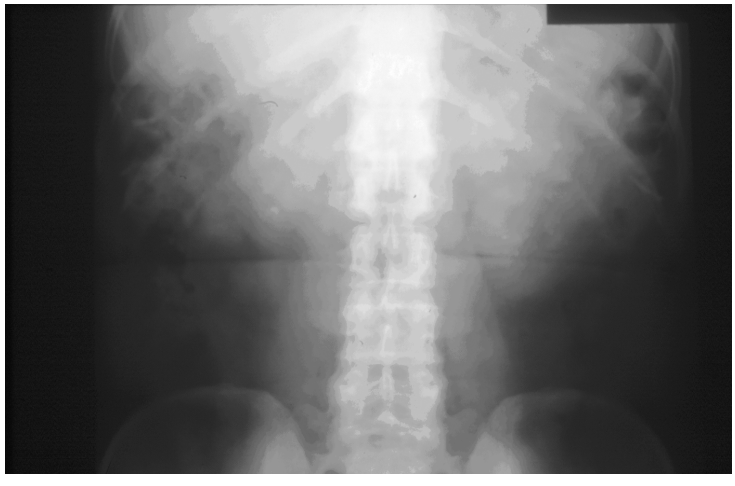


Figura 1a – Rx simples do abdómen, mostrando a presença de calcificações sobre ambas as sombras renais.

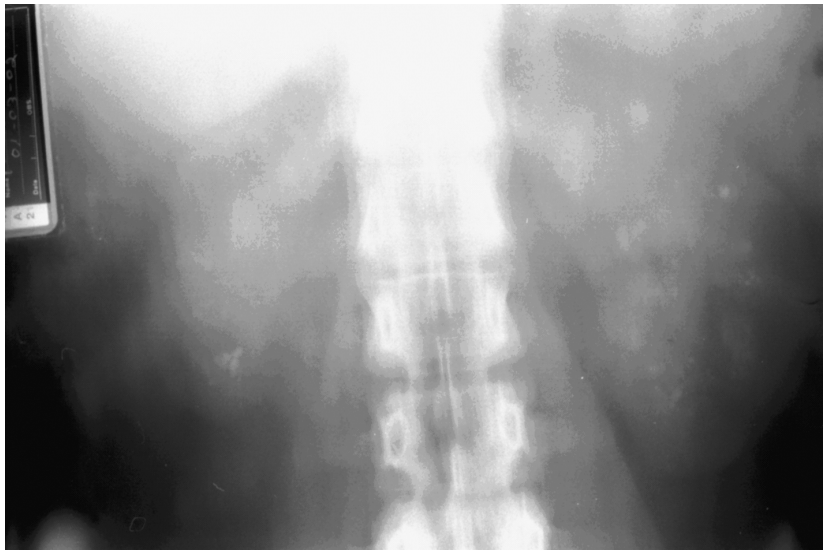


Figura 1b – Tomografia das locas renais do mesmo doente, com melhor visualização das calcificações renais.

visíveis quando a atenuação do parênquima renal atinge valores superiores a 100 unidades Hounsfield (HU)[72].

A ecografia renal é o método mais sensível no diagnóstico da nefrocalcinose, fornecendo imagens típicas em fases mais precoces da doença[2,10,57,60,73], sobretudo nas crianças[74-77], pelo que se verificou um aumento significativo do número de casos diagnosticados e um melhor conhecimento das patologias associadas à nefrocalcinose desde o advento da ecografia (Figura 2). Em fases muito precoces da NcM, em que as calcificações são ainda incipientes, a ecografia mostra uma inversão do padrão ecogénico habitual do rim, verificando-se apenas a perda da hipoecogenicidade habitual das pirâmides renais e não ainda a hiperecogenicidade medular observável em fases mais avançadas[10]. Outro sinal precoce de NcM descrito é a observação de anéis de calcificação na periferia das pirâmides medulares[78]. Com a evolução da doença, a região medular torna-se mais hiperecogénica do que o córtex (inversão do padrão ecogénico normal), sendo este padrão detectável antes que as calcificações sejam observáveis no Rx simples do abdómen[10]. As imagens com cone de sombra só surgem habitualmente quando as calcificações já são reconhecíveis no Rx[35].

Apesar da tomografia axial computorizada (TAC) sem contraste também demonstrar as calcificações renais em fases muito mais precoces do que os métodos convencionais[79], é um método mais específico e menos sensível do que a ecografia (Figura 3). É um bom método para distinguir entre nefrocalcinose cortical e medular[29,80] e para demonstrar a relação das calcificações do parênquima com a cápsula renal, com quistos ou com o sistema calicial[2, 10], permitindo a sua localização precisa.

A ressonância magnética não é um bom método para visualização das calcificações

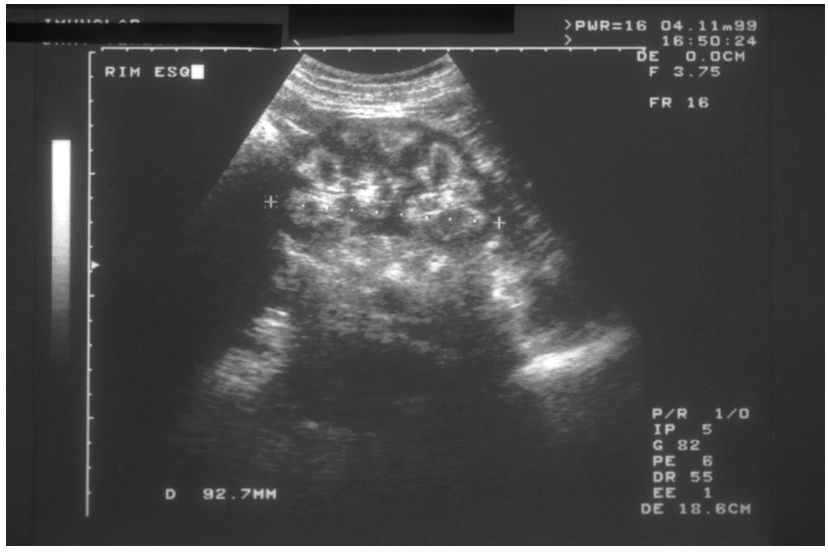


Figura 2 – Aspecto ecográfico típico da NcM, com hiperecogenicidade das pirâmides medulares.

renais[11], contribuindo pouco para o seu estudo. A realização de Rx simples do abdómen, de preferência com tomografia das locas renais, ecografia renal e TAC renal é complementar, permitindo não só o diagnóstico mas a avaliação imagiológica da extensão e da gravidade das calcificações renais (Figura 4 e 5).

As alterações imagiológicas surgem nas fases mais avançadas da doença, em que os depósitos de cálcio no parênquima renal são já suficientemente importantes para poderem ser visualizados por ecografia renal e/ou por Rx simples do abdómen[2,10], traduzindo a presença de lesões frequentemente irreversíveis e acompanhadas de um grau variável de compromisso da função renal. Continua, no entanto, a não ser conhecida a forma como se estabelece e se desenvolve esta doença no ser humano, principalmente nas fases mais precoces em que existe já deposição de cálcio no rim, mas não ainda em quantidade suficiente que permita a sua detecção pelos métodos diagnósticos habituais (nefrocalcinose microscópica, detectada apenas pela biópsia renal)[1,2,45]. Em alguns casos descritos na literatura, verificou-se uma normalização da ecografia renal com o tratamento da doença responsável pelo surgimento da nefrocalcinose, mas mantiveram-se as alterações tubulares e glomerulares características da obstrução crónica[81-83]. Em nenhum destes estudos foi feita a avaliação histológica dos doentes que, provavelmente, mostraria a persistência de deposição de cálcio no parênquima renal apesar de esta não poder ser já detectada ecograficamente[58]. Existem vários trabalhos que demonstram a presença de depósitos microscópicos de cálcio em rins humanos "normais" observados em peças de autópsia, habitualmente na medula, mas não fornecem qualquer tipo de informação acerca de possíveis alterações metabólicas ou alterações da função renal prévios[84-87]. É importante que o diagnóstico da NcM venha a ser efectuado o mais

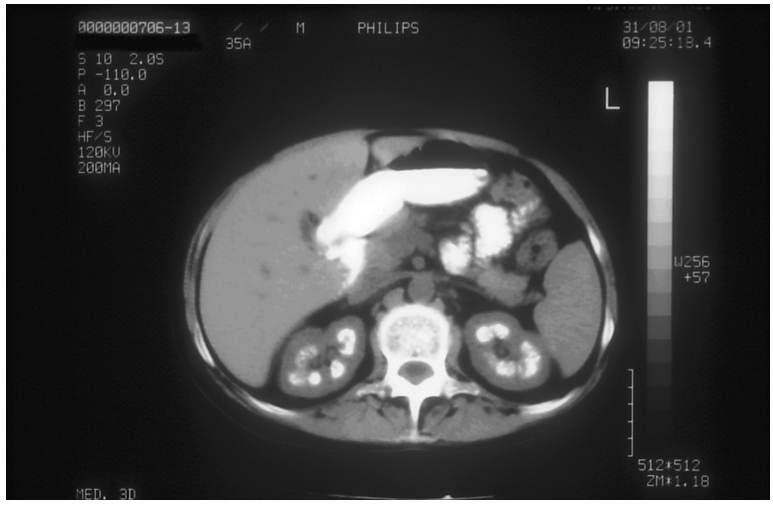


Figura 3 – TAC renal demonstrando as calcificações das pirâmides medulares.

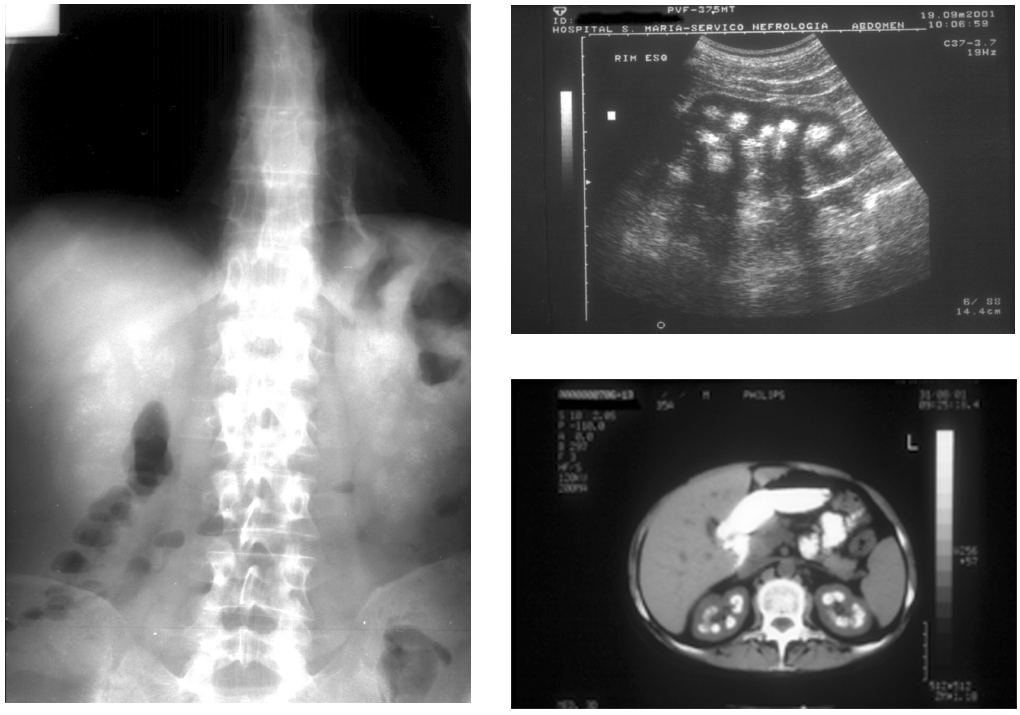


Figura 4 – Rx simples do abdómen, ecografia renal e TAC renal do mesmo doente. As calcificações são visíveis em qualquer um dos métodos de imagem, embora sejam menos definidos no Rx simples do abdómen. Este é um caso de NcM grave, com calcificações muito marcadas de toda a zona medular mas que, como se pode confirmar na TAC renal, atinge exclusivamente a região medular do rim.

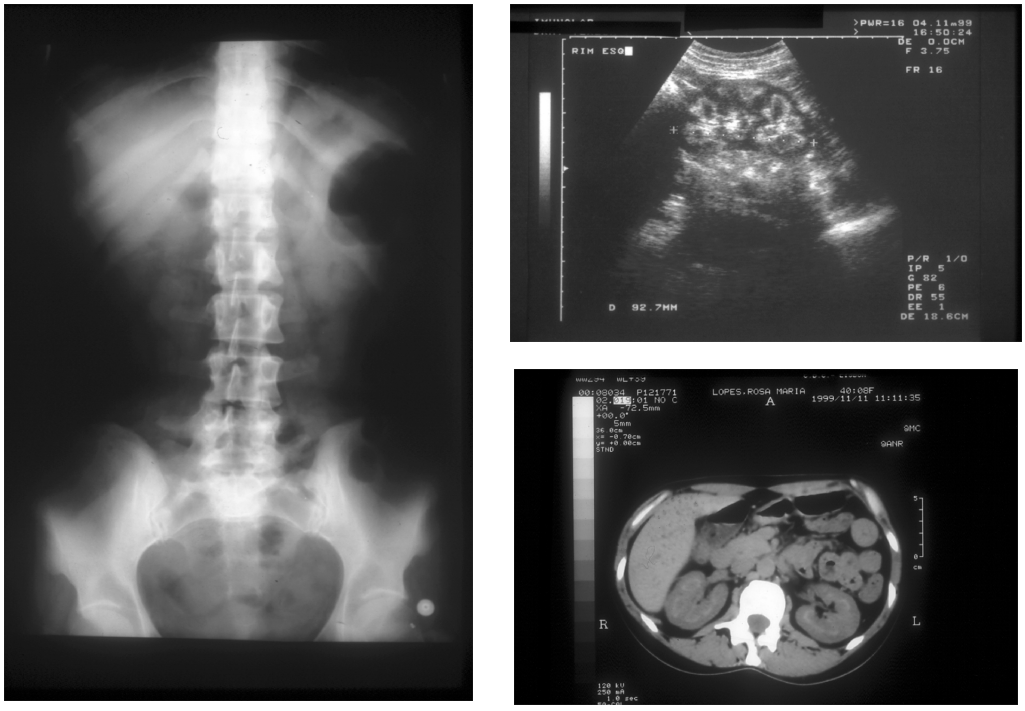


Figura 5 – A etiologia da NcM deste caso clínico é exactamente a mesma do caso clínico anterior. No entanto, aqui as calcificações não são visíveis no Rx simples do abdómen e são muito menos nítidas na TAC (calcificação apenas das bases das pirâmides, ou seja, da zona de transição cortico-medular). Na ecografia é nítido o envolvimento da região medular pelas calcificações, embora ainda seja possível observar algum parênquima medular não calcificado.

precocemente possível, de preferência ainda em fase microscópica, de forma a que se possa evitar a instalação de lesões irreversíveis do parênquima renal, já presentes quando as calcificações são detectáveis por métodos de imagem.

Após o diagnóstico imagiológico, segue-se o estudo etiológico da NcM. Na História Clínica registam-se: 1) idade; 2) sexo; 3) peso; 4) altura; 5) medição da tensão arterial; 6) existência ou não de litíase concomitante e, se existir, duração das queixas, número e periodicidade dos episódios de cólicas renais, tratamentos anteriormente efectuados e eventuais complicações; 7) doenças concomitantes; 8) existência ou não de história familiar de nefrocalcinose e/ou litíase renal; 9) hábitos medicamentosos (alguns fármacos, tais como bloqueadores dos canais de cálcio, ácido ascórbico, furosemido, cálcio e vitamina D, antiácidos quelantes do fósforo, agentes uricosúricos, triamtereno, acetazolamida, teofilina e outros, estão associados a um aumento da incidência de litíase renal). É feito um inquérito alimentar para despiste inicial de anomalias alimentares como baixa ingestão de líquidos, alterações da ingestão de cálcio, aumento do consumo de oxalatos, de sódio e/ou de proteínas animais.

No que respeita aos exames complementares de diagnóstico, o doente deverá fazer uma avaliação inicial que compreenda Rx simples do abdómen, tomografia das locas renais, ecografia renal e TAC renal.

Para a realização da investigação metabólica basal são efectuadas 3 colheitas de sangue e urina das 24 horas, sendo 2 destas colheitas efectuadas sem alteração dos hábitos alimentares dos doentes, e a terceira cerca de 3 meses após a instituição de alteração dietética (caso seja necessária). Todos os fármacos que possam interferir com a avaliação são suspensos uma semana antes da realização das análises. A avaliação laboratorial consiste em: 1) doseamentos séricos de creatinina, ureia, cálcio, fósforo, ionograma, magnésio, ácido úrico, fosfatase alcalina e PTHi; 2) doseamentos urinários de volume, creatinina, ureia, cálcio, fósforo, ionograma, magnésio, ácido úrico, oxalato, citrato, sulfato, amónia, pesquisa qualitativa de cistina e pH (da urina das 24 horas e da urina fresca); 3) pesquisa de cristalúria e bacteriúria na urina fresca; 4) urinocultura. No caso de existir nefrolitíase acompanhante, esta avaliação só deverá ser efectuada 6 a 8 semanas após o último episódio de cólica renal ou intervenção urológica. Sempre que necessário, é realizada uma avaliação metabólica mais dirigida para as patologias mais frequentemente associadas à NcM (Tabela I). O doseamento de 1,25 e 25-vitamina D_3 é feito sempre que se suspeite da presença de hipervitaminose D. Nos casos de hipercalciúria, é necessária a realização da prova de sobrecarga oral de cálcio para confirmação do diagnóstico e caracterização do tipo de hipercalciúria presente. A prova de acidificação com cloreto de amónia permite o diagnóstico de ATR distal completa ou incompleta, e a prova de alcalinização com bicarbonato é realizada quando se suspeita de ATR proximal ou tipo II (neste casos, é feito também o doseamento dos aminoácidos urinários). Eventualmente, poderá ser necessário o doseamento de fármacos, quer no sangue quer na urina. O hiperparatiroidismo primário pode ser suspeitado pela avaliação inicial e, nesse caso, deverá ser efectuada ecografia das paratiroideias.

A realização de biópsia renal poderá desempenhar um papel diagnóstico importante num número restrito de casos, em que não é possível estabelecer um diagnóstico seguro através da investigação habitual (Figuras 6a e 6b). Sempre que seja esta a situação, a biópsia renal deverá ser efectuada, para que a NcM possa ser tratada o mais precocemente possível, de forma a evitar lesões renais irreversíveis e eventual progressão para a insuficiência renal. A biópsia renal poderá estar indicada ainda nos casos em que o grau de lesão do parênquima renal avaliado pelos métodos de imagem e as alterações metabólicas observadas sejam discordantes (Figuras 7a, 7b, 7c e 7d) , na avaliação da terapêutica ou mesmo na avaliação prognóstica.

TRATAMENTO

O tratamento da NcM comporta medidas gerais, comuns à litíase renal, como sejam o reforço da ingestão de líquidos de forma a obter uma diurese de pelo menos 1,5 L, modificações dietéticas efectuadas de acordo com a avaliação dietética inicial, medidas tendentes a reduzir a calciúria e a aumentar os inibidores da cristalização urinária, dos quais o mais importante é o citrato. O tratamento deve, sempre que possível, ser dirigido para a correcção da patologia que deu origem ao aparecimento das calcificações medulares, pelo que é extremamente importante que se estabeleça um diagnóstico etiológico preciso,

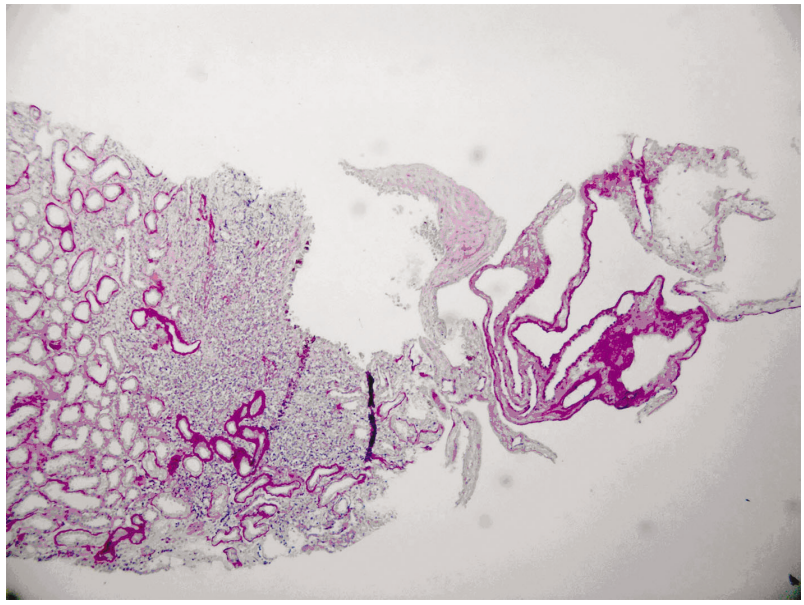


Figura 6a – Biópsia renal de um doente de 26 anos, em que o estudo etiológico habitual não permitiu um diagnóstico final. Observe-se a dilatação quística dos túbulos colectores, característica do Rim Esponjoso Medular.

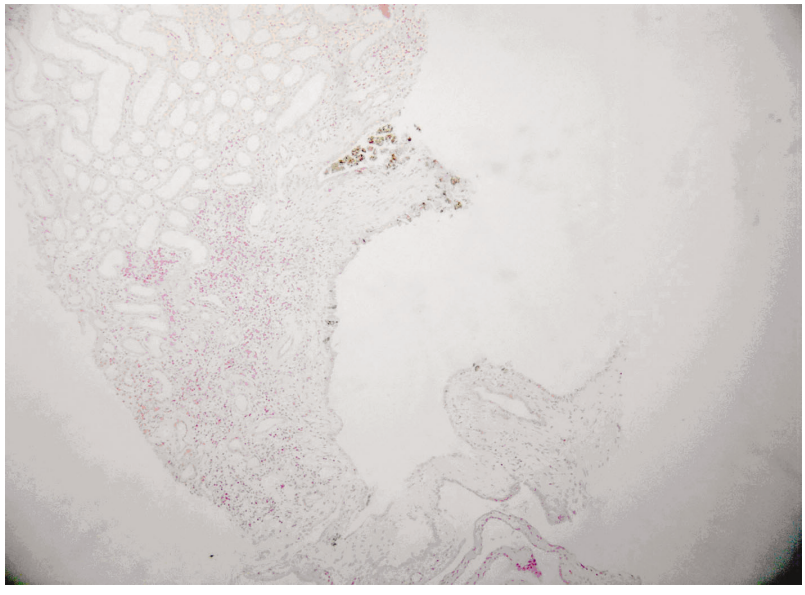


Figura 6b – O mesmo fragmento, mas com coloração de von Kossa, evidenciando a presença de grânulos intracitoplasmáticos e intratubulares de cálcio nas células tubulares da região medular (confirmação da presença de NcM).

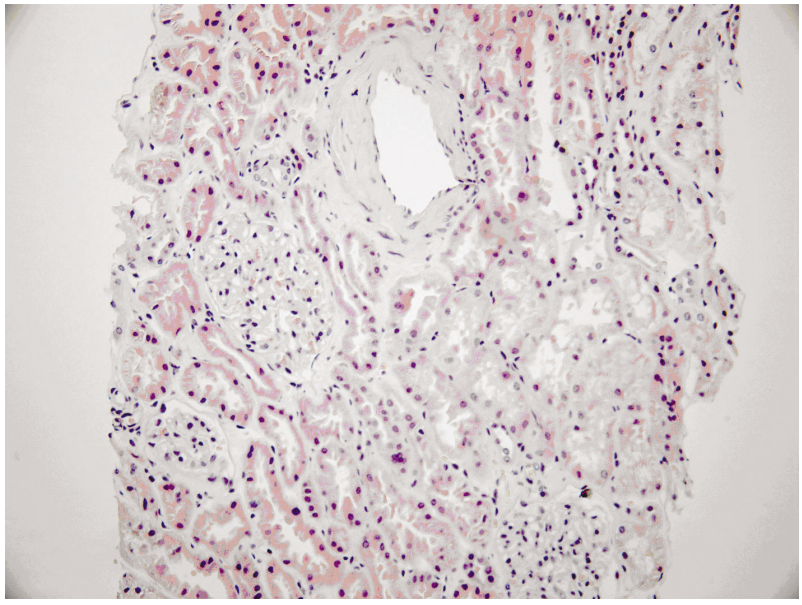


Figura 7a – Esta biópsia renal foi realizada porque a melhoria imagiológica verificada não se acompanhou de proporcional melhoria laboratorial da função renal. Não existiam calcificações na zona cortical (confirmado pelas colorações de Vermelho de Alisarina e Von Kossa), os glomérulos são normais, mas existe espessamento da média do vaso.

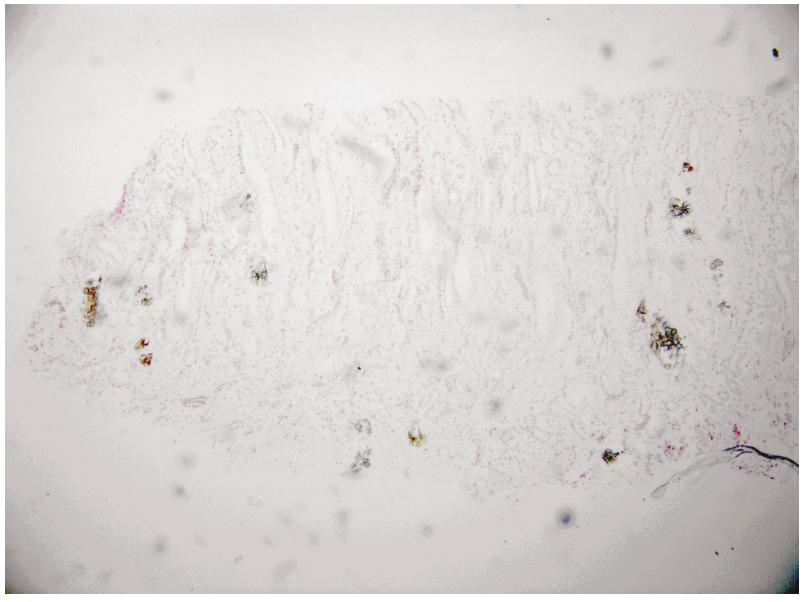


Figura 7b - Na região medular, é possível observar a presença de depósitos de cálcio (coloração de Von Kossa), sobretudo intratubulares.

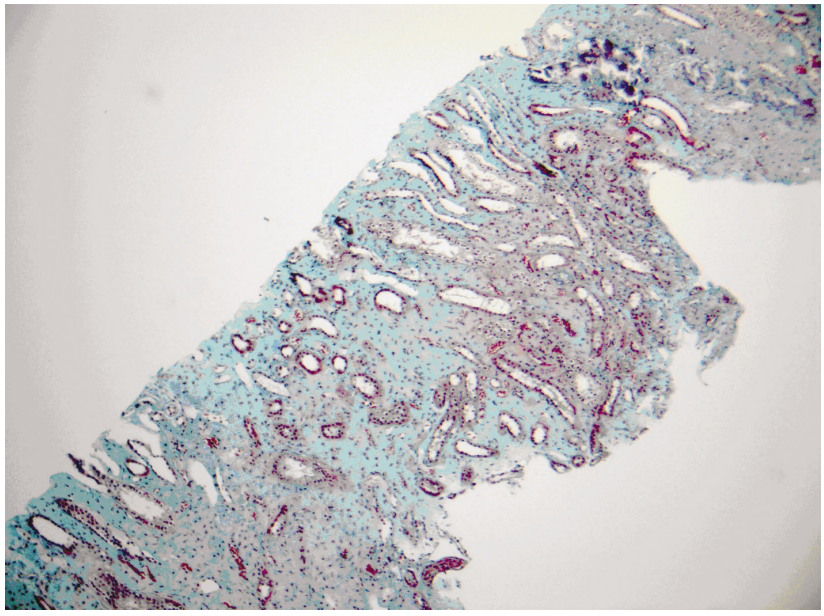


Figura 7c – A coloração com Tricrómio de Masson permitiu evidenciar a presença de fibrose intersticial significativa e atrofia tubular.

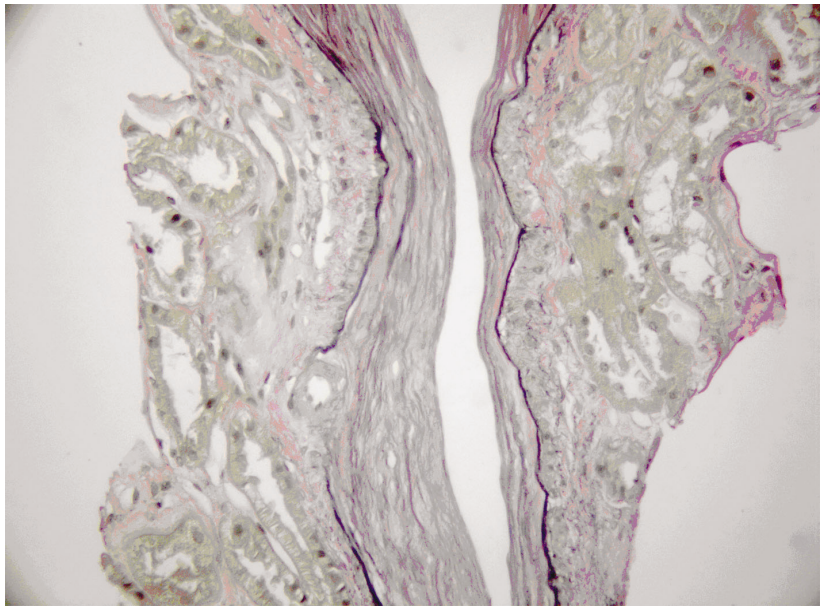


Figura 7d – A coloração de Verhoeff (para fibras elásticas) mostrou que o aumento de espessura da camada média do vaso observado na figura 7a se devia a laminação da camada elástica (processo próprio da HTA e da aterosclerose).
Tendo em conta o resultado histológico, apesar da melhoria imagiológica da NcM, intensificou-se o tratamento da patologia de base, por forma a preservar o mais possível o parênquima medular.

utilizando para tal todos os meios diagnósticos disponíveis.

Correspondência:
Drª Maria Adelaide de Lima Serra
Departamento de Histologia/Embriologia e Biologia Celular
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa
Campo Mártires da Pátria, 130
1169-056 Lisboa
E-mail: adelaide.serra@netcabo.pt

Referências

1. Anderson CK. *The anatomical aspects of stone disease.* In "Renal tract stone- Metabolic basis and clinical practice", edited by Wickham JEA and Buck AC. Churchill Livingstone, Great Britain, 1990, pg. 115-132.
2. Wrong O. *Nephrocalcinosis.* In "Oxford textbook of Clinical Nephrology", 2nd edition, edited by Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E and Winearls CG. Oxford University Press, Oxford, 1998, pg. 1375-1396.
3. Wrong OM, Feest TG. *Nephrocalcinosis.* In "Peters D K (ed) Advanced medicine, vol 12. Pitman Medical Tunbridge Wells, 1976, pg 394-406.
4. Oliver J. *The morphological aspects of renal tubular secretion and reabsorption.* In "Renal function", edited by Bradley SE. Josiah May Jr. Foundation, New York, 1950, pg 15-62.
5. Scarpelli DG, Tremblay G, Pearse AGE. *A comparative cytochemical and cytologic study of vitamin D induced Nephrocalcinosis.* Am J Pathol 1960; 36: 331-53.
6. Epstein FH, Rivera MJ, Carone FA. *The effect of hypercalcemia induced by calciferol upon renal concentration ability.* J Clin Invest 1958b; 37: 1702-9.
7. Epstein FH, Beck D, Carone FA, Levitin H, Manitius A. *Changes in renal concentrating ability produced by parathyroid extract.* J Clin Invest 1959; 38: 1214-21.
8. Epstein FH. *Calcium and the kidney.* Am J Med 1968; 45: 700-14.
9. Carone FA, Epstein FH, Beck D, Levitin H. *The effects upon the kidney of transient hypercalcaemia induced by parathyroid extract.* Am J Pathol 1960; 36: 77-103.
10. Ramchandani P, Pollack HM. *Radiologic evaluation of patients with urolithiasis.* In "Kidney stones. Medical and Surgical Management", edited by. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH and Preminger GM. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, 1996, pg. 369-435.
11. LiPuma JP. *Magnetic ressonance imaging of the kidneys.* Radiol Clin North Am 1984; 22: 925-41.
12. Kreel L. *Radiological aspects of Nephrocalcinosis.* Clin Radiol 1962; 13: 218-23.
13. Caruana RJ, Buckalew VM. *The syndrome of distal (Type 1) renal tubular acidosis.* Medicine 1988; 67: 84-99.
14. Feest TG, Wrong OM. *Renal tubular acidosis.* In "Recent Advances in Renal Medicine", Nº 2, ed. Jones NF and Peters DK, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, pg. 243-271.
15. Buckalew VM, McCurdy DK, Ludwig GD, Chaykin LB, Elkinton JR. *Incomplete renal tubular acidosis.* Am J Med 1968; 45: 32-42.
16. Wrong OM, Feest TG, MacIver AG. *Immune-related potassium-losing intersticial nephritis: a comparison with distal renal tubular acidosis.* Q J Med 1993; 86: 513-34.
17. Wrong O, Davies HEF. *The excretion of acid in renal disease.* Q J Med 1959; 28: 259-313.
18. Elkinton JR, Huth EJ, Webster GD, McCance RA. *The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis.* Am J Med 1960; 29: 554-75.
19. Simpson DP. *Citrate excretion : a window in renal metabolism.* Am J Physiol 1983; 244: F223-34.
20. O'Neill M, Breslau NA, Pak CYC. *Metabolic evaluation of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney.* J Am Med Ass 1981; 245:1233-6.
21. Granberg P-O, Lagergren C, Theve NO. *Renal function studies in medullary sponge kidney.* Scand J Urol Nephrol 1971; 5: 177-80.
22. Higashihara E, Nutahara K, Tago K, Ueno A, Niijima T. *Medullary sponge kidney and renal acidification defect.* Kidney Int 1984; 5: 453-9.
23. Osther PJ, Mathiasen H, Hansen AB, Nissen HM. *Urinary acidification and urinary excretion of calcium and citrate in women with bilateral medullary sponge kidney.* Urologia Internationalis 1994; 52: 126-30.
24. Maynard JF. *Case profile: Nephrocalcinosis with ureterocalcinosis due to medullary sponge kidney.* Urol 1980; 15: 310-1.
25. Beilin LJ, Clayton BE. *Idiopathic hypercalciuria in a child.* Arch Dis Child 1964; 39: 409-14.
26. Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C, Altmiller DH. *Familial absortive hypercalciuria and renal tubular acidosis.* Am J Med 1979; 67: 385-91.
27. Aggarwal VK, Jones KV. *Diffuse Nephrocalcinosis and idiopathic renal hypercalciuria.* Arch Dis Child 1989; 64: 1055-7.
28. Wilson DA, Wenzl JE, Altshuler GP. *Ultrasound demonstration of diffuse cortical Nephrocalcinosis in a case of primary hiperoxalúria.* Am J Roentgenol 1979; 132: 659-61.
29. Luers PR, Lester PD, Siegler RL. *CT demonstration of nephrocalcinosis in congenital oxalosis.* Pediatr Radiol 1980; 10: 116-18.
30. Gelbart DR, Brewer LL, Fajardo LF, Weinstein AB. *Oxalosis and chronic renal failure after intestinal bypass.* Arch Intern Med 1977; 137: 239-43.
31. Friedman EA, Greenberg JB, Merrill JP, Dammin GJ. *Consequences of ethylene glycol poisoning.* Am J Med 1962; 32: 891-902.

32. Jeghers H, Murphy R. *Practical aspects of oxalate metabolism.* N Engl J Med 1945; 233: 208-15, 238-46.
33. Randall RE Jr, Strauss MB, McNeely WF. *The milk-alkali syndrome.* Arch Intern Med 1961; 107: 163.
34. Foley LC, Luisiri A, Graviss ER, Campbell JB. *Nephrocalcinosis: sonographic detection in Cushing syndrome.* Am J Roentgenol 1982; 139: 610-12.
35. Rausch HP, Hanefeld F, Kaufmann HJ. *Medullary nephrocalcinosis and pancreatic calcifications demonstrated by ultrasound and CT in infants after treatment with ACTH.* Radiol 1984; 153: 105-7.
36. Riikonen R, Simell O, Jääkeläinen J, Rapola J, Perheentupa J. *Disturbed calcium and phosphate homeostasis during treatment with ACTH.* Arch Dis Child 1986; 61: 671-6.
37. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warell RP Jr, Olson BR, Wu TL, Mitnic ME, Broadus AE, Stewart AF. *Immuno chemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer.* N Engl J Med 1990; 322: 1106.
38. Martin TJ. *Properties of parathyroid hormone-related protein and its role in malignant hypercalcaemia.* Q J Med 1990; 76: 771.
39. Stewart AF. *Hypercalcemic and hypocalcemic states.* In: "The Kidney: physiology and pathophysiology*".* 2nd edition, edited by Seldin SW, Giebisch GH, Raven Press, New York, 1992, pg. 2431.
40. Budayr AA, Nissenson RA, Klein RF, Pun KK, Clark OH, Diep D, Arnaud CD, Strewler GJ. *Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy-associated hypercalcemia.* Ann Intern Med 1989; 11: 807.
41. Henderson JE, Shustik C, Kremer R, Rabbani SA, Hendy GN, Goltzman D.*Circulating concentrations of parathyroid hormone-like peptide in malignancy and in hyperparathyroidism.* J Bone Miner Res 1990; 5: 105.
42. Rousseau-Merck MF, Nogues C, Roth A, Nazelof C, Bourdeau A, Leblanc A, Trincard MD. *Hypercalcemic infantile renal tumors : morphological, clinical and biological heterogeneity.* Pediatr Pathol 1985; 3: 155.
43. Muggia FM. *Overview of cancer-related hypercalcemia: epidemiology and etiology.* Sem Oncol 1990; 17(Suppl 5): 3.
44. Santosh-Kumar CR, Ajarim DS, Shipkey FD. *Primary non-Hodgkin's lymphoma of liver with humoral hypercalcaemia.* Postgrad Med J 1990; 66: 679.
45. Hill GS. *Calcium and the kidney, hydronephrosis.* In "Heptinstall's Pathology of the kidney", edited by Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM and Silva FG. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, 1998, pag. 891-936
46. Goulding A, Malthus RS. *Effect of dietary magnesium in the development of nephrocalcinosis in rats.* J Nutrition 1969; 97: 363.
47. Lifshitz F, Harrison HC, Bull EC, Harrison HE. *Citrate metabolism and the mechanism of renal calcification induced by magnesium deplection*. Metabolism 1967; 16: 345-57.
48. Merai S, Bruckdorfer KR, Yudkin J. *Dietary magnesium reduces nephrocalcinosis and kidney adenylate cyclase (EC 4.6.1.1) activity in rats.* Proceedings of the Nutrition Society, 1983; 42: 115A.
49. Buck AC, Reis-Santos JM. *Animal models of stone disease.* In "Renal tract stone- Metabolic basis and clinical practice", edited by Wickham JEA and Buck AC. Churchill Livingstone, Great Britain, 1990, pag. 149-161.
50. Rodriuez-Soriano J, Vallo A, Garcia-Fuentes M. *Hypomagnesaemia of hereditary renal origin.* Pediatr Nephrol 1987; 1: 465-72.
51. Nicholson JC, Jones CL, Powell HR, Walker RG, McCredie DA. *Familial hypomagnesaemia-hypercalciuria leading to end-stage renal failure.* Pediatr Nephrol 1995; 9: 74-6.
52. Praga M, Vara J, Gonzalez-Parra E, Andres A, Araque A, Oryiz A, Rodicio JL. *Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis.* Kidney Int 1995; 47: 1419.
53. Parfitt M. *Acetazolamide and sodium bicarbonate induced nephrocalcinosis and nephrolithiasis.* Arch Inter Med 1969; 124: 736-40.
54. Györy AZ, Edwards KDG, Robinson J, Palmer AA. *The relative importance of urinary pH and urinary content of citrate, magnesium and calcium in the production of nephrocalcinosis by diet and acetazolamida in the rat.* Clin Science 1970; 39: 605-23.
55. Dedmon RE, Wrong O. *The excretion of organic anion in renal tubular acidosis with particular reference to citrate.* Clin Science 1962; 22: 19-32.
56. Solivetti FM, Paganelli C, Nasrollah N, Bacaro D, Quintigliano D, Zoffoli M. *Nefrocalcinosi da trattamento prolungato com furosemide.* Radiol Med 1998; 95: 129-131.
57. Reuter K, Kleinman PK, DeWitt T, Fabian T. *Unsuspected medullary nephrocalcinosis from furosemide administration: sonographic evaluation.* J Clin Ultrasound 1985; 13: 357-359.
58. Alon US, Kaplan RA, Gratny LL, Nichols MA. *Histological long-term outcome of furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat.* Pediatr Nephrol 1996; 10: 191-194.
59. Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P. *Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants.* Pediatrics 1982; 70: 360-3.
60. Simões A, Domingos F, Prata MM. *Nephrocalcinosis induced by furosemide in na adult patient with incomplete renal tubular acidosis.* Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1073-1074.
61. Kim Y–G, Kim B, Kim S–J, Han H–J, Ryu J-A, Lee K-B, Lee JY, Huh W, Oh H-Y. *Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults.* Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 2303-2309.
62. DuBose TD Jr, Cogan MG, Rector FC. *Acid-Base disorders.* In: "Brenner and Rector's The Kidney", 5th edition, edited by Barry M. Brenner. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, pg. 929-98.
63. Relman AS, Schwartz WB. *The kidney in potassium depletion.* Am J Med 1958; 24: 764-73.
64. Epstein FH, Freedman LR, Levitin H. *Hypercalcemia, ne-*

phrocalcinosis and reversible renal insufficiency associated with hyperthyroidism. N Engl J Med 1958a; 258: 782-5.

65. Tümay SB, Bilger M, Hatemi N. *Skeletal changes and nephrocalcinosis in a case of athyreosis.* Arch Dis Child 1962; 37: 543-7.
66. Bateson EM, Chander S. *Nephrocalcinosis in cretinism.* Brith J Radiol 1965; 38: 581-4.
67. Reeves PG, Forbes RM. *Prevention by thyroxine of nephrocalcinosis in early magnesium deficiency in the rat.* Am J Physiol 1972; 222: 220-4.
68. Newman RJ. *The effects of thyroid hormone on vitamin D-induced nephrocalcinosis.* J Pathol 1973; 111: 13-21.
69. Feest TG, Proctor S, Brown R, Wrong OM. *Nephrocalcinosis: another cause of renal erythrocitosis.* Brit Med J 1978; ii: 605-6
70. Agroyannis B, Koutsikos D, Tzanatos-Exarchou H, Yatzidis H. *Erythrocitosis in type 1 renal tubular acidosis with nephrocalcinosis.* Nephrol Dial Transpl 1992; 7: 365-6.
71. Gould AB, Goodman S, De Wolf R, Onesti G, Swartz C. *Interrelation of the renin systemand erythropoietin in rats.* J Lab Clin Med 1980; 96: 523-34.
72. Manz F, Jaschke W, VanKaick G. *Nephrocalcinosis in radiographs, computed tomography, sonography and histology.* Pediatr Radiol 1980; 9: 19-26.
73. Cramer B, Husa L, Pushpanathan C. *Nephrocalcinosis in rabbits- correlation of ultrasound, computed tomography, pathology and renal function.* Pediatr Radiol 1998; 28: 9-13.
74. Alon U, Brewer WH, Chan JCM. *Nephrocalcinosis: detection by ultrasonography.* Pediatrics 1983; 71: 970-3.
75. Brennan JN, Diwan RV, Makker SP, Cromer BA, Bellon EM. *Ultrasonic diagnosis of primary hiperoxalúria in infancy.* Radiol 1982; 145: 147-8.
76. Glazer GM, Callen PW, Filly RA. *Medullary nephrocalcinosis: sonographic evaluation.* Am J Roentgenol 1982; 138: 55-7.
77. Jequier S, Cramer B, Goodyer P, Kronick J, Reade T. *Renal ultrasound in metabolic bone disease.* Pediatr Radiol 1986; 16: 135-9.
78. Al-Murrani B, Cosgrove DD, Svensson WE, Blaszczyk M. *Echogenic rings – an ultrasound sign of early nephrocalcinosis.* Clin Radiol 1991; 44: 49-51.
79. Patriquin H, Robitaille P. *Renal calcium deposition in children : sonographic demonstration of Anderson-Carr progression.* Am J Roentgenol 1986 ; 146 : 1253.
80. Igarashi T Hayakawa H, Shigara H. *Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinúria in Japan: is the disease identical to Dent´s disease in United Kingdom?* Nephron 1995; 69: 242-7.81. Dowining GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Alon U. *Furosemide-related renal calcifications in the premature infant. A longitudinal ultrasonographic study.* Pediatr Radiol 1991; 21: 563-565.
82. Ezzedeen F, Adelaman RD, Ahlfors CE. *Renal calcifications in preterm infants: pathophysiology and long term sequelae.* J Pediatr 1998; 113: 532-539.
83. Dowining GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas MK, Alon U. *Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years.* J Pediatr 1992; 120: 599-604.
84. Burry AF, Axelsen RA, Trolove P, Saal JR. *Calcification in the renal medulla.* Human Pathol 1976; 7: 435-449.
85. Anderson L, Mc Donald JR. *Origin, frequency and significance of microscopic calculi in the kidney.* Surgery, Gynecol Obstetrics 1946; 82: 275-282.
86. Shanks RA, McDonald AM. *Nephrocalcinosis infantum.* Arch Dis Child 1959; 35: 115-119.
87. Ungar H. *Calcium deposits in the renal papillae.* Arch Pathol 1950; 49: 687-698.