

2001-2011
10° aniversario

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial
de la
Asociación
Latinoamericana
de
Nefrología Pediátrica



ISSN 1667-4170

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

- IX° Congreso Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica
Carlos Saieh y Ramón Exeni 49

Artículos

- Enfermedad de Fabry y riñón en pediatría
Diego B. Ripeau, Francisca M. Masllorens, Horacio A. Repetto 50
- Fatores de risco para doença cardiovascular e renal em crianças
pré-escolares e adolescentes saudáveis
*Adriana Cândida da Silva, Marcelo de Sousa Tavares,
Maria Goretti Moreira Guimarães Penido* 65
- ¿Malacoplaquia renal y pielonefritis xantogranulomatosa en la infancia,
podrían corresponder a un mismo espectro de enfermedad?
Reporte de un caso y revisión de la literatura
Ricardo Gastelbondo, Zilac Espitaletta, Mayerly Prada, Oscar Hernandez 77
- Molecular Biology of Urinary Tract Infections and Urinary Malformations
Patrick D. Brophy 85
- Nefrología práctica**
Enalapril
Claudia Exeni 95



ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Miembro de la
INTERNATIONAL
PEDIATRIC NEPHROLOGY
ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretario General

Dr. Nelson Orta Sibú (Venezuela)

Ex-Secretario General

Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Secretaria Tesorera

Nury Caviedes (Venezuela)

Secretarios Asistentes

Zona 1: (México, Centroamérica y Caribe)

Dr. José Florin (Cuba)

Dr. Rodolfo Gordillo (México)

Zona 2: (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia)

Dr. Oscar Miranda (Perú)

Dra. Natalia Mejía (Colombia)

Zona 3: (Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina y Chile)

Dra. Irene Grimoldi (Argentina)

Dra. María Goretti Penido (Brasil)

Consejeros ante IPNA

Dra. Edda Lagomarsino (Chile)

Dra. Milagros Bosque (Venezuela)

Dr. Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Dra. Vera Koch (Brasil)

Secretaría General

Presidente Uriburu 1001

(1643) Béccar • Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Telefax: (54) 11 4743-3088

E-mail: rexeni@pccp.com.ar

Tirada de esta edición: 1.000 ejemplares.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica son de exclusiva responsabilidad de los autores. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin permiso previo escrito de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

telefax: 4327-1172

ideografica@interlink.com.ar

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable: Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Coeditor: Carlos Saieh Andonie (Chile)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez, Enrique (Chile)

Ariza, Marcos (Venezuela)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Barros Amin, Adauto (Brasil)

Bercowsky, Alberto (Venezuela)

Bibiloni, Norma (Argentina)

Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)

Bosque, Milagros (Venezuela)

Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)

Briones, Liliana (Argentina)

Caletti, María Gracia (Argentina)

Cáñepa, Carlos (Argentina)

Cano, Francisco (Chile)

Casellas, José María (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

Caviedes, Nury (Venezuela)

Chávez, Juan (Venezuela)

Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)

Delgado, Norma (Argentina)

Diéguez, Stella (Argentina)

De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Espinosa, Digna (Cuba)

Fernández de Castro, Juan (México)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florin, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gallo, Guillermo (Argentina)

García Alvarez, Ramiro (México)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Garin, Eduardo (USA)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Goldraich, Noemia (Brasil)

Gomez, Ariel (USA)

Gordillo de Anda, Rodolfo (México)

Gordillo Paniagua, Gustavo (México)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Goretti Penido, María (Brasil)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Guignard, Jean-Pierre (Suiza)

Hernández, Rodolfo (Costa Rica)

Higueras, Walter (Perú)

Inchaurregui, Elida (Argentina)

Koch, Vera (Brasil)

Lagomarsino, Edda (Chile)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascrain de Arza, Ana (Paraguay)

Laso, María del Carmen (Argentina)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Mayado, Cristina (Uruguay)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mena Castro, Emilio (República Dominicana)

Mendilaharsu, Fernando (Argentina)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Mota Hernández, Felipe (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Ojeda Duran, Simón (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Remedi, Roberto (Argentina)

Repetto, Horacio (Argentina)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Rodríguez Soriano, Juan (España)

Saieh, Carlos (Chile)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaña, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Sebastián Ruiz, María José (México)

Seguias, Nahem (Venezuela)

Sierro, Alicia (Argentina)

Strauss, José (USA)

Toporovsky, Julio (Brasil)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

Valdez, Martín Santiago (Cuba)

Vallejos, Graciela (Argentina)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)

Zilleruelo, Gastón (USA)



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

Í N D I C E

Editorial

- IX° Congreso Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica
Carlos Saieh y Ramón Exeni 49

Artículos

- Enfermedad de Fabry y riñón en pediatría
Diego B. Ripeau, Francisca M. Masllorens, Horacio A. Repetto 50

- Fatores de risco para doença cardiovascular e renal em crianças
pré-escolares e adolescentes saudáveis
*Adriana Cândida da Silva, Marcelo de Sousa Tavares,
Maria Goretti Moreira Guimarães Penido* 65

- ¿Malacoplaquia renal y pielonefritis xantogranulomatosa en la infancia,
podrían corresponder a un mismo espectro de enfermedad?
Reporte de un caso y revisión de la literatura
Ricardo Gastelbondo, Zilac Espitaletta, Mayerly Prada, Oscar Hernandez 77

- Molecular Biology of Urinary Tract Infections and Urinary Malformations
Patrick D. Brophy 85

Nefrología práctica

- Enalapril
Claudia Exeni 95

EDITORIAL

IX° CONGRESO ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Del 27 al 29 de octubre de 2011 se desarrollará el **IX° Congreso Latinoamericano de Nefrología Pediátrica**, en San Pablo, Brasil, bajo la presidencia de la *Dra. Vera Koch*. El desarrollo organizativo de nuestro máximo evento garantiza el éxito del Congreso, desde un Programa Científico del más alto nivel, hasta las actividades sociales, que han sido cuidadosamente elegidas. Todo nos permitirá disfrutar de un Congreso Alanepe de la máxima jerarquía.

Debemos destacar la amplia participación de todos los países del área y la gran cantidad y calidad de los trabajos científicos a discutirse.

Las conferencias serán dictadas por expertos de un alto nivel y se contemplan relevantes temas de la Nefrología Pediátrica.

Por otra parte, como finaliza el mandato del Consejo Directivo deberán elegirse nuevos representantes. La labor desarrollada bajo la Secretaría General del *Dr. Nelson Orta Sibú* ha cumplido con creces con la tarea encomendada, esperando que los que los sucedan sigan la línea de progreso y engrandecimiento de Alanepe que logró el Consejo Directivo saliente.

Agradecemos el esfuerzo realizado por los organizadores del IX° Congreso y les deseamos la mayor de las suertes, y asimismo esperamos un exitoso período al Consejo Directivo que regirá los destinos de Alanepe en los próximos tres años.

Dr Carlos Saieh y Dr. Ramon Exeni
Editores

ENFERMEDAD DE FABRY Y RIÑÓN EN PEDIATRÍA

Diego B. Ripeau^a, Francisca M. Masllorens^b, Horacio A. Repetto^{a, c}

Desde el año 2002 funciona en el Hospital Nacional "Prof. Dr. A. Posadas", Argentina, el Centro para el estudio y tratamiento de enfermedades de depósito lisosomal (CETEL) constituido por un equipo multidisciplinario de profesionales para la detección, diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades de depósito lisosomal y orientación a sus familias.

Debido a la experiencia del grupo se ofrece la posibilidad de interconsulta a otros hospitales y centros de salud del resto del país para evaluación de pacientes de esas instituciones.

Actualmente tenemos en seguimiento pacientes con enfermedad de Fabry (EF), Gaucher, Hunter, Hurler, Niemann-Pick y Mucopolisacaridosis tipo III.

Describiremos nuestra experiencia en seguimiento

durante 9 años de un niño con EF, tratado con terapia de reemplazo enzimático (TRE) desde los 7 años de edad, haciendo una actualización de la entidad y el compromiso renal.¹

CASO CLÍNICO

Paciente referido a nuestro centro a los 7 años de edad, por presentar acroparestesias y lesiones en piel compatibles con angioqueratomas (AK) a predominio de miembros inferiores de 2 años de evolución, que en los últimos meses habían aumentado en número y tamaño, diseminándose a la región escrotal y umbilical (*Figura 1*). En su evolución, aparecieron teleangiecta-

Figuras 1 a y b: Angiokeratomas diseminados en piernas, nalgas y región umbilical



Figura 1 a



Figura 1 b

a. Servicio de Pediatría. Sección Nefrología y Medio Interno. Hospital Nacional Prof.A. Posadas.

b. Sección de Genética. Hospital Nacional Prof.A. Posadas.

c. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos.

sias en manos y pies y sus acroparestesias empeoraron, sumado a episodios frecuentes de migraña.

Fue evaluado multidisciplinariamente, con valoración cardiológica, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma donde se detectó comunicación intraventricular (CIV) muscular (hallazgo), sin otra alteración. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de Sistema Nervioso Central (SNC) normal, evaluación oftalmológica con vasos conjuntivales tortuosos (*Figura 2*) sin "córnea verticilada", función renal normal con albuminuria en rango patológico (34,25 µg/min/1,73m²).

Se solicitó dosaje de α-galactosidasa en plasma, cuyo resultado fue 0,31 nmol/h/ml (VN: 1,6 - 2,2) y estudio molecular que detectó mutación IVS4 - 1G -> A del gen GLA, confirmando la EF, resultando del estudio

familiar una mutación "*de novo*". Debido a que para ese entonces no había experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos ni consenso en los criterios de inicio de la terapia de reemplazo enzimático (TRE), se pone en marcha un protocolo que incluye biopsia renal, previa aprobación del Comité de Ética del hospital. En la misma se constata la presencia de depósitos de glicoesfingolípidos característicos de la enfermedad en las distintas estirpes celulares del riñón. (*Figura 3a*)

Figura 2. Tortuosidad de vasos conjuntivales



Figura 3a. Depósitos arteriolares (flechas). Luxol fasts blue.

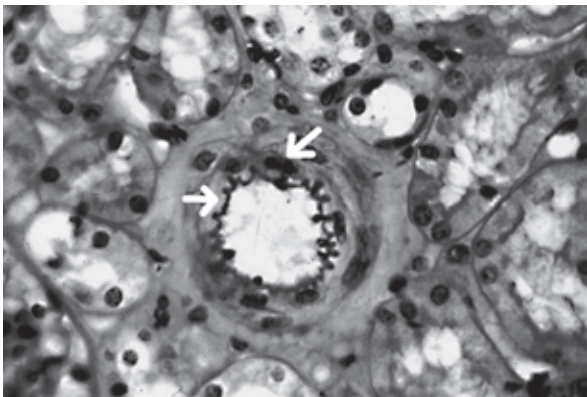


Figura 3b. Depósitos glomerulares (flechas). Luz polarizada

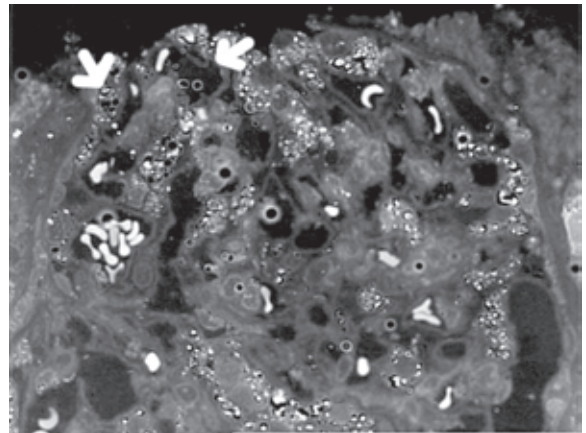
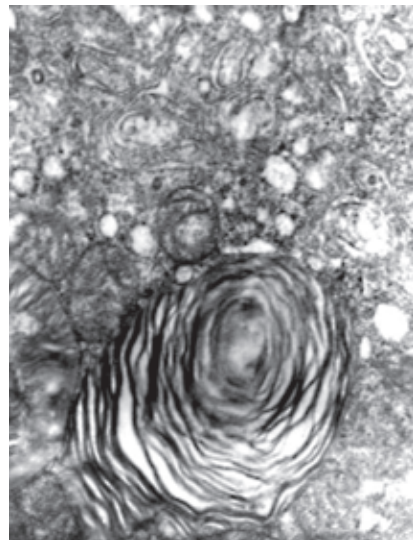


Figura 3c. Depósitos "lamelares". Microscopía electrónica.

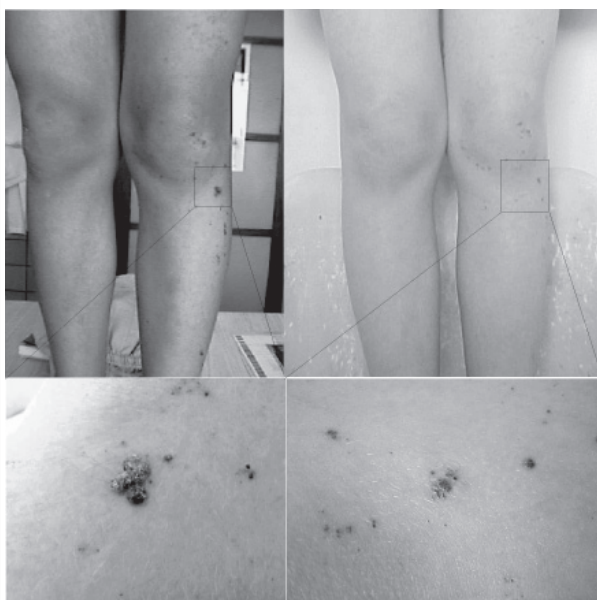


En noviembre de 2002, inicia tratamiento de reemplazo enzimático (TRE). A los 3 meses, mejoraron las acroparestesias y la migraña, llegando a desaparecer. A los 6 meses retornó a niveles fisiológicos de albuminuria. Los AK disminuyeron de tamaño e incluso alguno de ellos desapareció. (*Figura 4*)

Por protocolo, al año del inicio de la TRE se realizó nueva biopsia renal, donde se constató la desaparición de los depósitos en las células tubulares y glomerulares, con excepción de los podocitos, donde persistían, aunque en menor cantidad. (*Figura 5*)

Actualmente completó 9 años de TRE, con buena tolerancia, efectos adversos leves y aislados ("rash", rinitis), asintomático, sin nuevas lesiones en piel, con función renal normal estable, albuminuria en rango fisiológico y excelente desempeño escolar.

Figura 4



Lesiones de AK en miembros inferiores de una paciente pediátrica previo a la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y luego de 8 años de la misma. Se observa disminución e incluso desaparición de las lesiones.

ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

La enfermedad de Fabry (EF) es una de las llamadas enfermedades por depósito lisosomal (EDL). Éstas son alteraciones de los lisosomas, generadas por la disfunción de enzimas o proteínas estructurales de dichas organelas.

Figura 4b 1. Desaparición de un AK



Figura 4b 2. Desaparición de un AK

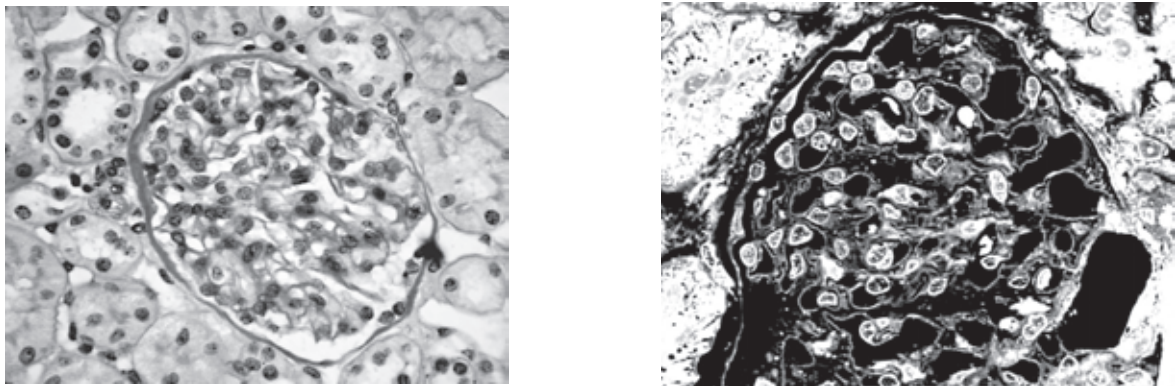


Lisosomas: son partículas unidas al interior de la membrana celular (MC) y consisten de una membrana externa con vesículas en su interior² descritas por de Duve³, por lo que recibió el Premio Nobel en1974.

Junto a los endosomas forman parte de un complejo funcional que facilita el transporte, la degradación y el reciclaje de múltiples moléculas que colaboran en las

funciones celulares. Contienen enzimas intracelulares (IC) activas a pH ácido y proteínas integrales de membrana. Se estima que las enzimas son más de 50 y por lo menos 7 proteínas de membrana.⁴ Mutaciones de los genes que codifican estas proteínas llevan a alteraciones estructurales y funcionales que condicionan un exceso o déficit de metabolitos.

Figuras 5 a y b. Biopsia renal luego de 1 año de TRE.



Se observa desaparición de los depósitos excepto en los podocitos. Hematoxilina-eosina.

Tabla I.

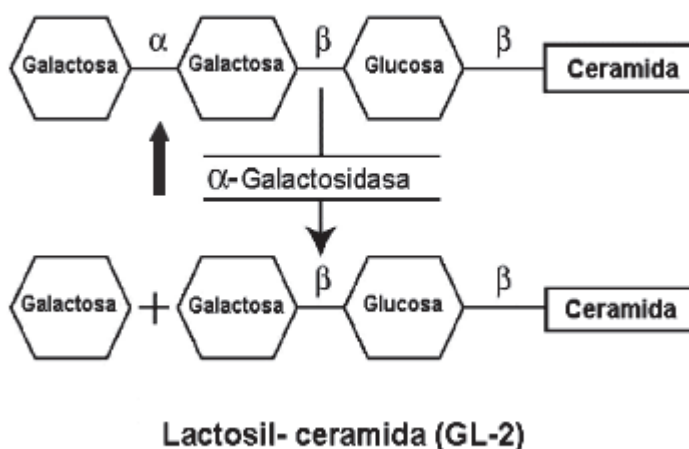
Enfermedades	Proteína defectuosa	Material depositado
Esfingolipidosis		
Fabry	α - galactosidasa A	Globo triaosil ceramida (GB3)
Gaucher	β - glucosidasa	Glucosil ceramida
Niemann- Pick A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Mucopolisacaridosis(MPS)		
MPS I	α - Iduronidasa	Dermatan y heparan sulfato
MPS II	Iduronato-2-sulfatasa	Idem
MPS III (Sanfilippo)	A, B, C, D	
(4 enzimas diferentes)	Heparan sulfato	
Morquio A	N-Acetilgalactosamina-6-sulfato-sulfatasa	Ketaran y condroitin sulfato
Morquio B	β - galactosidasa	Ketaran sulfato
Oligoscaridosis y glucoproteinosis		
Pompe	α - glucosidasa	Glucógeno
Enfermedades por defecto de proteínas de membrana		
Cistinosis	Cistinosisina	Cistina
Mucolipidosis	Mucolipina I	Lípidos y mucopolisacáridos

Modificada de Futerman y col.⁵

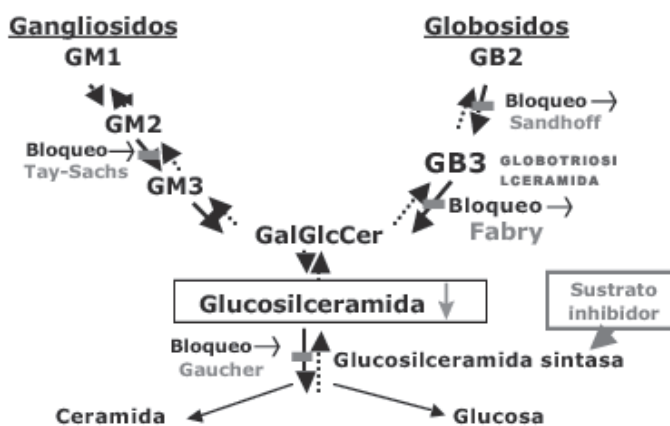
La clasificación puede enfocarse desde el cuadro

clínico, las moléculas acumuladas o las proteínas alteradas.⁵ En la *tabla 1* seleccionamos los grupos de enfermedades más frecuentes agrupadas por la estructura de los depósitos, incluyendo el subgrupo de déficit de proteína de transporte de membrana, cuyo modelo en pediatría es la cistinosis.

Globotriaosil- ceramida (GL-3)



GLICOESFINGOLÍPIDOS



Se señala reacción inhibida por pequeñas moléculas.

ENFERMEDAD DE FABRY [EF]

Su alteración metabólica genera la sobrecarga de esfingolípidos en los lisomas. El producto principal es la globotriosilceramida (GB3) (*Figura 6*), que normalmente se transforma en GB2 por acción de la enzima lisosomal α -galactosidasa A (β GAL).⁶ (Curiosamente el apellido del 2^{do} autor es Gal), que cliva el GB3 entre las 2 moléculas de galactosa. (*Figura 7*)

Su estructura cristalográfica –tanto de la enzima aislada como en complejo con la α -galactosa, su substrato– fue determinada en 2004 por German y col.⁷ La molécula se traslada al lisosoma por vía del receptor manosa-6-fosfato, responsable del movimiento a través de la membrana de numerosas moléculas. Las mutaciones encontradas afectan en su mayoría residuos en el interior de la molécula y generan alteraciones en su ensamblaje. Las mutaciones cercanas al sitio de actividad enzimática y las más superficiales representan sólo el 10% y se asocian a actividad residual.⁸

El defecto enzimático lleva al depósito del GB3 (*Figura 3b*) y otros esfingolípidos, que desencadenan la patología. Este glucoesfingolípido [GEL] es también el único receptor de membrana demostrado hasta el momento de las toxinas shiga [TS].⁹ Gracias a su conocimiento a través del tratamiento de niños con EF, llegamos a tener información de la existencia de moléculas que intentan reducir su acúmulo, inhibiendo la enzima (glucosil-sintetasa) que genera su precursor. Con la hipótesis de que se podía disminuir el riesgo del desarrollo del SUH por TS disminuyendo la síntesis de su receptor, iniciamos estudios en el laboratorio de Fisiopatogenia (Dra. Cristina Ibarra) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, demostrando en cultivos celulares¹⁰ y en un modelo de microangiopatía trombótica en ratas¹¹ que la hipótesis era correcta.¹²

Si bien las lesiones de las EDL son desencadenadas por el acúmulo de metabolitos, todavía no se conocen los mecanismos por los cuales esta alteración produce las lesiones tisulares.

Las especulaciones que surgen de modelos experimentales pueden resumirse como⁵: 1. Inestabilidad de los lisomas. 2. Defecto del tránsito intracelular. 3. Defecto de señales intracelulares. 4. Alteraciones de reacciones bioquímicas secundarias. 5. Alteración de la expresión de genes.

Genética

La enfermedad de Fabry presenta un patrón de herencia ligado al cromosoma X, es decir que el gen causante del desorden se encuentra localizado en dicho cromosoma.

En varones, una copia alterada del gen es suficiente para causar la enfermedad (hemicigotas). En mujeres (heterocigotas) existe gran heterogeneidad fenotípica debido al fenómeno de lionización.¹³ El cuadro clínico puede ir desde formas asintomáticas con una expectativa de vida normal hasta un compromiso severo como en varones. Esta variabilidad es en parte atribuida al fenómeno de la inactivación del X, es decir que en las mujeres uno de los dos cromosomas X será inactivado de manera aleatoria en todas sus células, lo cual hace que sean esencialmente un mosaico de células normales y mutadas en proporciones variables. Puede ocurrir que esta inactivación ocurra de manera preferencial en uno de los cromosomas X, por ejemplo el que no presenta la mutación, y entonces habrá una mayor proporción de células con X activo mutado causando así mayor severidad clínica.¹⁴

Diagnóstico bioquímico

Actividad enzimática de alfa galactosidasa A (α -Gal A)

En varones el diagnóstico definitivo se basa en la demostración de la actividad deficitaria o ausente de la enzima (α -Gal A) en plasma, leucocitos o células cultivadas.¹⁵

En mujeres heterocigotas, la medición de la actividad, no tiene la misma sensibilidad para el diagnóstico que en varones. Estas pueden tener valores de actividad enzimática disminuida o normal. Es por ello que para el diagnóstico se debe recurrir al estudio genético molecular del gen GLA. El uso de gotas de sangre seca en papel de filtro para la determinación enzimática, posibilita el almacenamiento, envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y el tamizaje poblacional.¹⁶ No obstante, si en gotas de sangre se obtiene un resultado anormal, éste se debe confirmar en leucocitos o fibroblastos.

Medición de Gb3 y liso Gb3

El Gb3 plasmático puede ser utilizado en la enfermedad de Fabry ya que suele encontrarse elevado en

varones, pero no es de utilidad en mujeres ya que suele estar sólo levemente aumentado o normal.¹⁷

El Gb3 urinario es un marcador confiable, permitiendo el diagnóstico en la mayoría de los pacientes, aunque puede no estar elevado en pacientes con variantes tardías o mutaciones específicas del gen GLA.

La globotriaosil-esfingosina o liso-Gb3 se encuentra elevada en pacientes hemocigotas con la enfermedad y en menor medida en mujeres con el cuadro clásico de Fabry.^{18,19}

También se puede analizar inclusiones de Gb3 en distintos tejidos, mediante inmuno-histoquímica o microscopía electrónica. Este estudio puede ser de utilidad en mujeres con sospecha de Fabry cuando no hay un paciente índice varón en la familia y cuando no se puede establecer la implicancia funcional de una nueva alteración genética.

Diagnóstico genético molecular

La enzima lisosomal α -Galactosidasa A es codificada por el gen GLA (Genbank X14448). Este es el único gen asociado a la enfermedad de Fabry y posee 7 exones distribuidos en 12.436 pares de bases.

La enfermedad puede estar causada por una variedad de mutaciones puntuales “*missense/nonsense*”, mutaciones del “*splicing*”, pequeñas deleciones o inserciones y grandes deleciones. Existen más de 400 comunicadas pero muchas familias poseen mutaciones privadas, es por ello que es muy difícil establecer una correlación genotipo-fenotipo.

En los varones afectados con actividad enzimática α -Gal A disminuida, la secuenciación completa del gen identifica una mutación en la mayoría de los casos y provee información para la identificación de la enfermedad en familiares en riesgo.

En las mujeres heterocigotas la actividad enzimática puede estar en rango normal, por lo cual es necesario realizar el estudio genético para la confirmación diagnóstica.

Cuando el estudio de secuenciación no identifica una mutación puntual patogénica la técnica indicada es la de amplificación múltiple de sondas ligadas (MLPA) para la detección de deleciones.²⁰

La detección de la mutación patogénica provee información acerca del tipo de mutación y esto es relevante para considerar alternativas de tratamiento. Existen mutaciones “*missense*” específicas que permiten una actividad enzimática residual y pueden considerarse

“respondedoras” a la terapia con chaperonas (ver terapias futuras).

Pesquisa

La detección de individuos con antecedentes familiares de enfermedad de Fabry o los programas de tamizaje en recién nacidos son la única manera de identificar pacientes antes del desarrollo de síntomas.

La pesquisa de pacientes en grupos de alto riesgo que exhiben síntomas tardíos de la enfermedad puede ser clave en la optimización del manejo de su patología.

El método utilizado debe ser confiable, rápido y de bajo costo. En grupos de alto riesgo suele utilizarse la determinación de la actividad α -galactosidasa A en plasma, pero este método puede no detectar todos los casos de enfermedad de Fabry.²¹

La actividad enzimática disminuida en gotas de sangre seca puede ser un método confiable y está validado en varones, pero puede fallar en detectar un tercio de las heterocigotas.²²

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal puede ofrecerse a mujeres heterocigotas en muestras de vellosidades coriónicas obtenidas a partir de la semana 11 de gestación o en cultivo de células del líquido amniótico obtenidas a partir de semana 16 de embarazo.²³ En primera instancia se determina el sexo fetal, luego de lo cual se realiza la determinación de actividad enzimática y el estudio genético molecular cuando la mutación ha sido previamente detectada en la familia.²⁴

Es necesario realizar una consulta de asesoramiento genético previo al estudio. Existen implicancias éticas, ya que siempre se ha considerado controvertido realizar el estudio en fetos de sexo femenino e incluso actualmente en varones desde el advenimiento de la terapia de reemplazo enzimático.

El diagnóstico genético pre-implantatorio estaría disponible para aquellas familias en las cuales se ha identificado la mutación.²⁵

Asesoramiento genético

A diferencia de la gran mayoría de las enfermedades de depósito lisosomal, que son de herencia autosómica recesiva, la enfermedad de Fabry se transmite de manera ligada al X. Como consecuencia de esto, no existe la transmisión varón-varón, todos los varones afectados transmiten el gen defectuoso a sus hijas mujeres, y las

heterocigotas tienen un riesgo de un 50% en cada concepción de transmitir el gen, los varones con el gen mutado tendrán la enfermedad, mientras que las mujeres podrán o no desarrollar manifestaciones clínicas.

Una vez confirmado el diagnóstico, debe realizarse una consulta de asesoramiento genético. El análisis del árbol genealógico, y la pesquisa en miembros de la familia de un paciente diagnosticado puede resultar en la identificación de familiares con la enfermedad, incluyendo parientes jóvenes que se encuentren en estadios tempranos de la enfermedad. Esto permitiría una intervención terapéutica temprana.²⁶

Lesión

El acúmulo de GEL ocurre en varios tipos de células: ganglios de las raíces dorsales, neuronas del sistema nervioso autónomo, miocardiocitos, fibroblastos, células endoteliales, pericitos y del músculo liso vascular, etc. En el riñón se detectan en las células epiteliales (podocitos y tubulares), endoteliales y mesangiales.

En microscopía óptica [MO] se observan lisosomas prominentes en glomérulos y túbulos en los que se pueden ver depósitos de GEL que se tiñen con el “*luxol fast blue*” (figuras 3a y 3b). En la microscopía electrónica [ME] se detectan inclusiones “lamelares” características que en las células epiteliales simulan catáfilas de cebolla (Figura 3c). Éstos varían de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad, aumentando con la edad y tendiendo a disminuir con el TRE. En la biopsia control por protocolo al año de TRE en nuestro paciente habían desaparecido, persistiendo sólo en los podocitos, coincidiendo con la experiencia de Thurberg y col.²⁷ También se observa fusión segmentaria y ensanchamiento de los pedicelos (“*effacement*”).

Najafian y col. estudiaron prospectivamente 14 niños (de 4 a 19 años de edad) antes de comenzar la TRE y demostraron que las alteraciones ultraestructurales correlacionan con el grado de proteinuria y confirman nuestra experiencia que los depósitos lisosomales son más abundantes en los podocitos. Ese estudio muestra además reducción de la “fenestración” de las células endoteliales. Los autores sugieren que el examen por ME permite establecer relaciones estructurales-funcionales con más precocidad que otros marcadores tardíos de lesión renal.²⁸

Aún queda determinar el rol de la biopsia renal en el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Fabry. Hasta el momento, no hay clara evidencia que

sea predictiva de la respuesta terapéutica en niños con enfermedad de Fabry. Una clara indicación es para confirmar el diagnóstico y descartar otras patologías en pacientes con enfermedad de presentación poco frecuente. También puede poner en evidencia, compromiso renal en pacientes jóvenes sin evidencia clínica de enfermedad, pudiendo detectarla en estadios iniciales. La recomendación es realizarlas como parte de estudios de investigación y en centros seleccionados.²⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dada la naturaleza poco específica de los síntomas de presentación de la enfermedad de Fabry (Tabla 2), los pacientes en edades pediátricas son frecuentemente subdiagnosticados.³⁰ En promedio, transcurren 3 años y la consulta con más de 9 especialistas desde el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad.³¹ La edad promedio de inicio de los síntomas es $6,7 \pm 3,4$ años en varones y $7,8 \pm 4,5$ años en las niñas. Si bien la mayoría de los síntomas ocurren con similar frecuencia en ambos sexos, en las mujeres suelen manifestarse 2 a 5 años más tarde.^{31,32}

Los síntomas más frecuentes en la edad pediátrica son los neurológicos, que experimentan entre el 60% al 80% de los pacientes.³¹ Hay dos tipos de dolor: las acroparestesias, dolor crónico en forma de quemazón, pinchazos u hormigueos en manos y pies; y las crisis agudas (“crisis Fabry de dolor”), caracterizadas por sensación quemante y agonizante que se origina en las extremidades y se irradia hacia las piernas y otras partes del cuerpo, generalmente desencadenadas por fiebre, ejercicio, stress y cambios rápidos de temperatura.³³ Otras manifestaciones neurológicas precoces, son la hipo/anhidrosis y la intolerancia al frío y al calor, que la experimentan 1/3 de los pacientes.³²

Le siguen en importancia las manifestaciones gastrointestinal, en alrededor de un 60% de los pacientes³¹, con dolor abdominal, intermitencia de diarrea y constipación y molestia post-prandial. Pueden ser tan graves que llegan a ser causas importantes de ausentismo escolar y en algunos casos simular una enfermedad inflamatoria intestinal.³⁴

Estos síntomas en conjunto tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes.³⁵

La lesión más visible y característica de la enfermedad de Fabry, son los angioqueratomas de la piel.

Inicialmente es una mácula o pápula telangiectásica de color rojo oscuro de hasta 4 mm de diámetro, que no se blanquea a la presión. Aparecen generalmente en el área entre el ombligo y las rodillas, aunque pueden aparecer en otras regiones, incluso en las mucosas. Crecen en tamaño y número con la edad.³⁶

Las manifestaciones oculares también suelen iniciarse en edades pediátricas.³¹ Si bien no suelen producir síntomas ni alteraciones visuales, el 50% de los jóvenes suelen presentar al examen con lámpara de hendidura el depósito de glucoesfingolípidos en la córnea, produciendo el patrón de "córnea verticilata", incluso a edades tan tempranas como los 2 a 4 años.³⁷ También se observan dilataciones y tortuosidades en los vasos conjuntivales o retinianos y su presencia parecería corresponder a mayor gravedad de la enfermedad sistémica.³⁸

El tinitus puede ser un síntoma precoz, y en últimas publicaciones también asocian su presencia a la gravedad de la enfermedad. Otro síntoma común y que aumenta con la edad es la pérdida auditiva neuropsensorial.³⁹

Si bien los síntomas cardinales y responsables de la expectativa de vida reducida de los adultos con enfermedad de Fabry son la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), la Insuficiencia Cardíaca y los accidentes cerebrovasculares (ACV), estos son raros de ver en la edades tempranas. De todas formas, es posible detectar compromiso incipiente en dichos órganos. Se ha demostrado alteraciones en el Nodo Sinusal o el sistema de conducción, con repercusiones clínicas, intervalos PR corto, arritmias, insuficiencia valvular, afectación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.^{32,40}

Si bien son poco frecuentes, se han detectado evidencias de compromiso isquémico microvascular en imágenes (resonancia magnética nuclear) de pacientes pediátricos.⁴¹

MANIFESTACIONES RENALES

Antes del advenimiento de la diálisis y el trasplante, la evolución natural de la enfermedad era hacia la muerte secundaria a IRCT alrededor de la quinta década de la

Tabla 2. Manifestaciones iniciales de la enfermedad de Fabry

Neurológicas	Acroparestesias Intolerancia al calor y al frío
ORL	Tinitus, pérdida auditivas, vértigo
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal Diarrea, constipación Saciedad precoz, plenitud postprandial
Piel	Angioqueratomas Hipo / Anhidrosis
Oftalmológicas	Vasculopatía retiniana / conjuntival Opacidades corneales ("córnea verticilata")
Renales	Isostenuria Hiperfiltración Albuminuria en rango patológico / proteinuria
Cardiovasculares	Alteraciones ECG (PR corto) Arritmias Falta de variabilidad en la frecuencia cardíaca Insuficiencia valvular
Sistémicos	Fiebre recurrente sin foco Retraso pondoestatural Depresión

vida.⁴² Si bien los síntomas de enfermedad renal son más frecuentes en varones que en mujeres, algunas desarrollan IRCT, aunque suele ser en edades más avanzadas. Esta descripto que aproximadamente más de la mitad de los varones y hasta un 20% de las mujeres desarrollan enfermedad renal avanzada.⁴³ Schiffmann y col, mostraron que la pérdida anual del filtrado glomerular estimado (FGe) es -3ml/min/1,73m^2 en varones con FG > a 60ml/min/1,73m^2 y $-6,8\text{ml/min/1,73m}^2$ en pacientes con enfermedad renal avanzada. En mujeres, la caída es de $-0,9$ y $-2,1\text{ml/min/1,73m}^2$ respectivamente.⁴⁴

La evolución clásica de la nefropatía por Fabry suele tener como síntomas iniciales la hiperfiltración, que incluso puede enmascarar caídas precoces del FG,³⁵ el defecto en la capacidad de concentración,⁴⁵ y la pérdida urinaria de albúmina en rango patológico, aún considerar su incremento dentro del rango normal.⁴⁶ Estos síntomas deberán ser frecuentemente monitorizados para detectar los estadios iniciales del compromiso renal. Liberada a su evolución natural, los síntomas más manifiestos son la proteinuria significativa y la caída del FG, que presenta una evolución progresiva hacia la IRCT. Como el FGm (medido) raramente se realiza debido a dificultades técnicas, se recomienda monitorizar la función renal en pacientes pediátricos con la fórmula de Schwartz 09, que utiliza como constante 0,413,⁴⁷ si la creatinina es medida con el método enzimático. Esta fórmula es la que mejor se correlaciona con técnicas de FGm, evitando la sobreestimación que refleja la anterior ecuación.⁴⁸

Esta diferencia, hace necesario saber el método utilizado para dosar la creatinina, ya que los métodos colorimétricos tienen mejor correlación con las fórmulas anteriores, donde la constante es 0,55.⁴⁹

La hipertensión arterial, si bien no es un hallazgo precoz, suele aumentar su incidencia junto a la progresión de la enfermedad.⁵⁰

Los depósitos a nivel de las células tubulares se han asociado a alteraciones de su función (Vylet' al P, Hůlková H et al. Abnormal expression and processing of uromodulin in Fabry disease reflects tubular cell storage alteration and is reversible by enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis (2008) 31:508-517) que mas allá de la incapacidad de concentración descripta en los estadios precoces de la enfermedad,⁴⁵ podrían manifestarse como acidosis tubular renal, descripto en aislados comunicaciones aisladas (Yeoh SA, Asan P. Fabry's disease with renal tubular acidosis. Singapore

Med J. (1967) 8 (4):275-9.). El hallazgo de quistes parapiélicos en la ecografía o en la RMN, pueden también hacer sospechar la enfermedad.⁵¹

El daño renal es adjudicado, en parte, al depósito difuso de GL3 en el glomérulo, el sistema tubular y los vasos, sin embargo la patogénesis de la nefropatía crónica aún no está del todo dilucidada. Estos depósitos comienzan precozmente en los pacientes con enfermedad de Fabry, incluso se los ha descripto en biopsias de fetos afectados⁵² y en pacientes pediátricos con FG normal e incluso sin proteinuria ni albuminuria en rango patológico.⁵³

Behzad *et al.* aplicó un método estereológico que le permitió medir en cortes de microscopía electrónica, de manera cuantitativa, la densidad y el volumen de las inclusiones de GL3 en el podocito y determinó en 14 pacientes pediátricos una relación directa con la edad, con el ancho de los procesos podocitarios y con el nivel de proteinuria, determinando el papel principal que presenta la lesión del podocito en el desarrollo y la progresión de la nefropatía por Fabry.⁵⁴

También está descripto el protagonismo que puede presentar el lyso-Gb3, molécula bioactiva recientemente descripta que se acumula en la enfermedad de Fabry. Se lo involucra con la capacidad de liberar segundos mediadores inflamatorios, *Transforming Growth Factor* - β (TGF- β), proteínas de la matriz extracelular y CD 74, que conducirían al daño glomerular. Estos efectos, podrían ser prevenidos, al menos en parte, con activadores del receptor de la vitamina D, como el paracalcitol o el calcitriol.⁵⁵

Por su parte, Aerts y col. demostraron la capacidad del lyso-Gb3 de promover la proliferación de células musculares lisas, responsables de la remodelación vascular. También encontró en el Lyso-Gb3 propiedades inhibitorias sobre la α -galactosidasa A remanente. Esto podría explicar, al menos en parte la penetrancia de la enfermedad en heterocigotas, aún cuando presentan actividad enzimática residual circulante.¹⁸

TRATAMIENTO

Dada el compromiso multisistémico de la enfermedad, es imperativo el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Fabry por un equipo multidisciplinario, formado por especialistas con entrenamiento en enfermedades lisosomales, constituido por enfermeros,

genetistas, pediatras, clínicos, nefrólogos, neurólogos, cardiólogos, gastroenterólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, dermatólogos y psicólogos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, son varios los blancos donde pueden ir dirigidas distintas estrategias terapéuticas. (Figura 8)

1. Terapia de reemplazo enzimático:

En el área que se ha logrado un avance significativo en esta última década y ha dado un giro en el seguimiento de los pacientes es la TRE. La misma aporta la enzima GLA recombinante dentro de las células supliendo el funcionamiento de la enzima deficitaria. Previo a su descubrimiento, el manejo clínico era solamente sintomático, tratando el dolor y las complicaciones cardíacas, cerebrales y la insuficiencia renal.

Desde 2001 existe en el mercado dos productos disponibles: Agalsidasa β (Fabrazyme®, Genzyme Corp.), producida en cultivos de células ováricas de hamster chino que se infunde a una dosis de 1mg/kg cada 15 días⁵⁶ y la Agalsidasa α (Replagal®, Shire HGT Inc.), purificada en cultivos de células humana, que se infunde a 0,2 mg/kg/ cada 15 días.⁵⁷ La seguridad y eficacia de

ambas drogas ha sido documentada en ensayos clínicos doble ciegos, randomizados con grupo control con placebo^{58,59,60} y en pacientes en edades pediátricas.^{61,62}

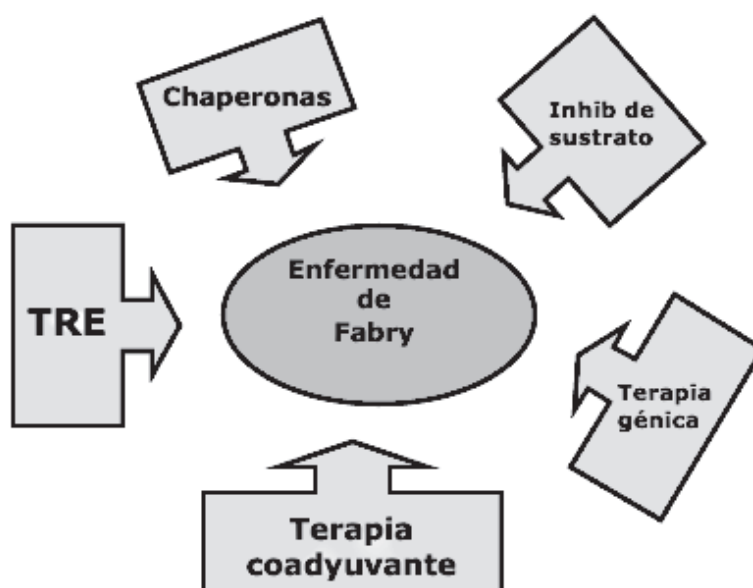
Ambas han demostrado un efecto positivo en el control de los síntomas específicos de la enfermedad, disminuyendo el dolor y mejorando la calidad de vida de los pacientes así como estabilizando y evitando la progresión de las manifestaciones cardíacas⁶³ y renales^{64,65} en los estadios iniciales de la enfermedad. Por otro lado, estudios abiertos longitudinales en estadios de enfermedad más avanzada tuvieron resultados menos favorables.

El deterioro de la función renal y la proteinuria manifiesta al momento de iniciar la TRE suelen ser importantes factores pronósticos y los pacientes sufren el avance de la enfermedad pese a su instauración.^{66,67}

2. Terapia coadyuvante:

Publicaciones actuales, ponen en duda el antiguo concepto fisiopatológico de “endoteliopatía”, adjudicando el compromiso tisular al aumento del grosor de toda la pared vascular, así como también un estado protrombótico y proinflamatorio. Esta explicación, je-

Figura 8. Estrategias terapéuticas



rarquiza el protagonismo de la terapia concomitante a la TRE que debe establecerse. El beneficio de la terapia antiproteinúrica con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) está demostrado.^{68,69} El uso de estatinas, en pacientes con colesterol elevado y aún dentro de rangos normales por sus efectos pleiotrópicos (antiinflamatorio, antitrombótico y neuroprotector)⁷⁰ y antiagregantes plaquetarios. Si bien el manejo del dolor no frena la evolución de la enfermedad, es importante en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.⁷¹

3. Terapias futuras:

Pequeñas moléculas

En los últimos años, con el desarrollo de las pequeñas moléculas se ha incrementado el abanico de posibilidades terapéuticas en desarrollo. Las características de estas pequeñas moléculas son el menor costo en su producción, la posibilidad de su administración por vía oral, la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y la de no producir respuesta autoinmune.

Chaperonas

Hasta la actualidad hay comunicadas 431 mutaciones para el gen GLA (*Human Gene Mutation Database*, www.hgmd.cf.ac.uk). De estas, más del 57% son mutaciones “missense” y entre un 2% y un 25% de los pacientes con estas mutaciones pueden tener cierta actividad enzimática residual. En éstos casos, la actividad disminuida de la enzima puede deberse a un “misfolding” de la misma y/o a la incapacidad de alcanzar el interior del lisosoma, quedando retenida en el retículo endoplásmico y degradándose prematuramente. Actualmente hay estudios en fase 3 de investigación clínica, con chaperonas como la 1 deoxigalactonojirimicina, la cual se une selectivamente a la α -GAL-A, aumentando su estabilidad física, su tráfico hacia el lisosoma y en última instancia aumentando la actividad celular.^{72,73}

Terapia de inhibidor de sustrato

La N-butildeoxinorjirimicina (NB-DNJ) ha sido utilizada como inhibidor de la glucosilceramida sintetasa, disminuyendo la síntesis de Gb3, principal sustrato que se acumula en la enfermedad de Fabry (*Figura 7*).^{10,12} Pese a que no mejora la actividad enzimática, disminuye la síntesis de Gb3 y por lo tanto su depósito lisosomal.⁷⁴ Sin embargo no ha sido posible demostrar acción específica sobre la inhibición de esta enzima y se han reportado ciertos efectos adversos.⁷⁵ Podría considerarse como tera-

pia conjunta junto a la TRE como una estrategia futura.

Terapia génica

Si bien en otras enfermedades lisosomales hay avances en terapias génicas, con transferencia a través de vectores virales, en la enfermedad de Fabry la experiencia es limitada.⁷⁶

CONCLUSIÓN

Aún cuando la incidencia de la EF es baja, el conocimiento adquirido con la investigación epidemiológica, clínica, genética y de la biología molecular, ha hecho posible su detección precoz, la mejoría clínica y lesional, y mejorado la calidad de vida de los pacientes.

Como se mencionó al comienzo, estos pacientes deben ser detectados por los médicos de atención primaria (generalistas, pediatras y clínicos), para poder ser derivados rápidamente a los equipos multidisciplinarios que manejarán más eficientemente su problema de salud para aportarles bienestar y prolongar su vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Nestor Lagos (Dept. Anatomía Patológica; Facultad Medicina; Universidad de Buenos Aires; microscopía óptica de alta resolución y electrónica) y la Dra. Estela Alvarez (Servicio de Patología; Hosp. Nac. Prof. A. Posadas; microscopía óptica e inmunofluorescencia) por las fotos de patología renal del paciente.

Al Dr. Alejandro Doblores por las fotos de lesiones de piel del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peterschmitt MJ, Della Giovanna P, Lago NR, Cáceres LP, Repetto HA. Clinical response to enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a pediatric patient with Fabry disease. (abst.) *Am J Human Genet* 73 (suppl 5): 454, 2003.
2. Sandhoff K, Kolter T. Topology of glycosphingolipid degradation. *Trends Cell Biol* (1996) 6: 96-100.
3. de Duve C. Exploring cells with a centrifuge. *Science* (1975) 189: 186-194.
4. Journet A, Chapel A, Kieffer S, Roux K, Garin J. Proteomic analysis of human lysosomes. *Proteomics* (2002) 2: 1026-1040.
5. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nature Rev Mol Cell Biol* (2004) 5: 554-565.

6. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramide-tri-hexosidase deficiency. *N Eng J Med* (1967) 276: 1163-1167.
7. German SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human α -galactosidase. *J Mol Biol* (2004) 337: 319-335.
8. Garman SC. Structure-function relationships in α -galactosidase A. *Acta Paediatr* (2007) 96: 6-16.
9. Okuda T, Tozuda N, Numata S, Ito M, Ohta M, Kawamura K, Wiels J, Urano T, Tarima O, Furukawa K, Furukawa K. Targeted disruption of GB3/CD77 synthase gene resulted in the complete deletion of globo series glycosphingolipids and loss or sensitivity to verotoxins. *J Biol Chem.* (2006) 281: 10230-10235.
10. Silberstein C, Copeland DP, Chiang W-L, Repetto HA, Ibarra C. A Glucosylceramide Synthase Inhibitor Prevents the Cytotoxic Effects of Shiga Toxin-2 on Human Renal Tubular Epithelial Cells *J Epithel Biol Pharmacol* (2008) 1: 71-75.
11. Zotta EB, Lago N, Ochoa F, Repetto HA, Ibarra C. Development of an experimental hemolytic uremic syndrome in rats. *Pediatr Nephrol* (2008) 23:559-567.
12. Silberstein C, Lucero MS, Zotta E, Copeland DP, Lingyun L, Repetto HA, Ibarra C. A Glucosylceramide Synthase Inhibitor Protects Rats Against the Cytotoxic Effects Of Shiga Toxin-2. *Pediatr Res* (2011) 69: 390-394, 2011.
13. Lyon MF: Gene action in the X-chromosome of the mouse "mus musculus L". *Nature* (1961) 190: 372-373.
14. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, Oosterwijk JC, Ober C: Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A* (2004) 129:136-143.
15. Desnick, R. J., Allen, Y. K., Desnick, S., Raman, M. K., Bernlohr, R. W., and Krivit, W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. α -Galactosidase A activities in plasma, serum, urine and leukocytes. *J Lab Clin Med* (1973) 81, 157-171.
16. Chamoles, N., Blanco, M., and Gaggioli, D.: Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin. Chim. Acta* (2001) 308, 195-196.
17. Young E, Mills K, Morris, P, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr* (2005) 94: 51-54.
18. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* (2008) 105: 2812-2817.
19. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* (2010) 100(3):257-61.
20. Schirizzi A, Centra M, Prattichizzo C, Gigante M, De Fabritis M, Giancaspro V, Petrarulo F, Santacroce R, Margaglione M, Gesualdo L, Ranieri E. Identification of GLA gene deletions in Fabry patients by Multiplex Ligation-Dependent Probe amplification (MLPA) *Mol. Genet. Metab.* (2008) 94(3) 382-388.
21. Andrade J, Waters PJ, Singh RS, Levin A, Toh BC, Vallance HD, Sirs S: Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test. *Clin J Am Soc Nephrol* (2008) 3:139-145.
22. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE: Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* (2005) 353:201-203.
23. Kleijer, W. J., Husaarts-Odijk, L. M., Sachs, E. S., Jahoda, M. G., and Niermeijer, M. F. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat. Diagn.* (1987) 7, 283-287.
24. Desnick, R. J. (2007) Prenatal diagnosis of Fabry disease. *Prenat. Diagn.* 27, 693-694. Laney DA, Fernhoff PM: Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns* (2008) 17:79-83.
25. German DP. Orphanet. Fabry disease. Review. *J Rare Dis.* (2010) 5:30.
26. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, Barranger JA, Johnson J, MacDermot KD, Pastores GM, Steiner RD, Thadhani R. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* (2002) 11:121-146.
27. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dickman S, Gordon RE, Collins B, Desnick RJ, O'Gallaghan M. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* (2002) 62: 1933-1946.
28. Najafian B, Svartaci E, Bostad L, Gubler M-C, Tondel C, Whitley C, Mauer M. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* (2011) 70: 663-670).
29. Ramaswami U, Behzad N, Bichet DG et al: Assessment of renal pathology and dysfunction in children with Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* (2010) 5: 365-370.
30. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: base line clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* (2004) 34: 236-42.
31. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, Santus F, Beck M. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* (2006) 95: 86-92.
32. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, German DP, Lemay R, Tylki-Szymanska A, Wilcox WR: Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* (2008) 64: 550-555.
33. Hilz MJ, Stemper B, Kolodny EH: Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. *Pain* (2000) 84: 361-365.
34. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2007) 5: 1447-1453.
35. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, Rosing DR, Robinson C, Schaefer E, Gal A, Dambrosia JM, Garman SC, Brady RO, Schiffmann R. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* (2005) 115: e344-355.
36. Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D: Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* (2003) 4: 189-196.
37. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations

- of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* (2007) 91: 210-14.
38. Allen LE, Cosgrave EM, Kersey JP, Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. *Br J Ophthalmol*. (2010) 94: 1602-5.
 39. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U; FOS Investigators. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inher Metab Dis*. (2009) 32: 739-44.
 40. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M: Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* (2008) 97: 463-469.
 41. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G, Barranger JA: Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. *J Pediatr* (2005) 147: 102-105.
 42. Brandon MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural History of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutation on clinical course. *Medicine Baltimore* (2002) 81: 122-138.
 43. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* (2008) 93: 112-128.
 44. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ: Fabry disease: pregression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 2102-2111.
 45. Wornell P, Acott P et al: Fabry disease and nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* (2006) 21: 1185-1188.
 46. Singh A, Satchell C: Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr Nephrol*. 2011 Feb 8. [Epub ahead of print].
 47. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL: New equations to estimate de GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* (2009) 20: 629-637.
 48. Tondel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E: Monitorin renal function in children with Fabry disease; comparisons of measured and creatinine-based estimated Glomerular Filtration Rate. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 1507-1513.
 49. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* (1987) 34: 571-590.
 50. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 1600-1607.
 51. Ries M, Schiffmann R et al. Parapelvic Kidney cyst: A distinguishing feature with high prevalence in Fabry Disease. (2004) 66: 978-982.
 52. Elleder M, Poupetova H, Kozich V: Fetal pathology in Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Cesk Patol* (1998) 34: 7-12.
 53. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E: Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* (2008) 51: 767-776.
 54. Behzard n, Suarstad E, Mauer M et al. Progressive podocyte injury and GL3 accumulation in Young patients with Fabry disease. *Kid Int* (2011) 79: 663-670.
 55. Sanchez-Niño M, Sanz A, Ortiz A. Globotriasyldsphingosine actions in human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nep Dial Transplant* (2011) 26:1797-802
 56. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A—replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. (2001) 345: 9-16.
 57. Beck M. Agalsidasa α a preparation for enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Expert Opin Investig Drugs* (2002) 11: 851-8.
 58. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* (2001) 285: 2743-2749.
 59. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* (2007) 146: 77-86.
 60. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* (2008) 94: 153-158.
 61. Wraith JE, Tytki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* (2008) 152: 563-70.
 62. Schiffmann R, Martin R, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* (2010) 156: 832-7.
 63. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* (2004) 66: 158-65.
 64. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* (2006) 66:77-84.
 65. Warnock DG, Daina E, Remuzzi G and West M. Enzyme Replacement Therapy and Fabry Nephropathy *Clin J Am Soc Nephrol* (2010) 5: 371-378.
 66. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int*. (2006) 69: 1216-1221.
 67. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, y col Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. (2007) 18: 1547-1557.
 68. Pagán-Muñoz B, López-Rodríguez M, Gómez-Cerezo JF, Poyatos-Toribio C, Barbado-Hernández FJ. Effect of renin-angiotensin system in Fabry disease associated proteinuria. *Rev Clin Esp* (2007) 207: 125-8.
 69. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy

- and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* (2007) 18: 2609-17.
70. Politei JM, Actualización en el tratamiento de la enfermedad de Fabry: conceptos fisiopatológicos. *Rev Neurol* (2010) 51: 561-570.
71. Filling-Katz MR, Merrick HF, Fink JK, Miles RB, Sokol J, Barton NW. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology* (1989) 39: 598-600.
72. Germain DP, FAN IQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site specific chaperones in Fabry diseases: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Therapy* (2009) 47: S111-7.
73. Benjamin ER, Valenzano KJ y col. The pharmacological chaperone 1 deoxygalactonojirimycin increase α -galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inherit Metab Dis* (2009) 32: 424-440.
74. Dwek RA, Butters TD, Platt FM, Zitzmann N. Targeting glycosylation as a therapeutic approach. *Nat Rev Drug Discov* (2002) 1: 65-75.
75. Elstein D, Hollak C, Aerts JM y col. Sustained therapeutic effects of oral miglustat in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* (2004): 27:757-66.
76. Sands MS, Davidson BL. Gene therapy for lysosomal storage diseases. *Mol Ther* (2006) 13: 839-49.

FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR E RENAL EM CRIANÇAS PRÉ-ESCOLARES E ADOLESCENTES SAUDÁVEIS

Adriana Cândida da Silva^a; Marcelo de Sousa Tavares^b; Maria Goretti Moreira Guimarães Penido^b

RESUMEN

Alguns países vivenciam um período de transição epidemiológica nutricional com aumento da prevalência de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis em todas as faixas etárias. Atualmente, crianças e adolescentes consomem quantidades excessivas de alimentos processados, facilmente acessíveis, com grande conteúdo de gordura, açúcar e sal, e pobres em fibras, vitaminas e minerais. Monitoramento clínico, bioquímico, da composição corporal, do consumo alimentar e da prática de atividade física são importantes nesta faixa etária. Ações efetivas de promoção da saúde devem ser dirigidas aos indivíduos, coletividades e ambiente. Esta revisão tem por objetivo ressaltar a necessidade de monitoramento de possíveis fatores de risco cardiovascular e renal em crianças e adolescentes, bem como da herança biológica entre mãe e filho(a). Concluiu-se que crianças e adolescentes necessitam de atenção para minimizar riscos à saúde e permitir que o crescimento e desenvolvimento sejam atingidos. Intervenções precoces poderão prevenir complicações metabólicas futuras.

Palavras-chave: doença cardiovascular, doença renal, criança, adolescente, diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Some countries are experiencing a period of epidemiological and nutritional transition with increased prevalence of risk factors for chronic diseases. Currently, children and adolescents consume excessive amount of processed foods, which are easily accessible and with a high fat, sugar and salt content, and low in fibers, vitamins and minerals. Clinical, biochemical and body composition monitoring, as well as dietary intake and physical activity are important in this age group. Effective actions for health promotion should be directed to individuals, communities and environment. This review is aimed to emphasize the need for monitoring of possible cardiovascular and renal risk factors in children and adolescents, as well as of hereditary elements. We concluded that children and adolescents need attention in order to minimize health risks and allow adequate growth and development. Early intervention may prevent further metabolic complications.

Keywords: cardiovascular disease, kidney disease, child, adolescent, early diagnosis.

INTRODUÇÃO

A infância se caracteriza por ser uma fase da vida em que alterações fisiológicas, psicológicas e sociológicas complexas e cruciais estão envolvidas no adequado crescimento e desenvolvimento do indivíduo.^{1,2} Após os dois anos de idade, com o aumento da coordenação motora, a atividade aumentará de forma significativa, aumentando proporcionalmente as necessidades de energia pela criança, e, ao mesmo tempo, diminuição da taxa de crescimento.⁵ Segundo Birch e cols⁶, a maioria das crianças, especialmente aquelas com idade inferior a seis anos, são exigentes quanto à alimentação e o consumo de quantidade inadequada ou desbalanceada de alimentos pode interferir no seu desenvolvimento.

1. Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, MG, 30130-100, Brasil.

Correspondência

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido
Rua Tomé de Souza, 1292/101, Bairro Funcionários
Belo Horizonte, MG, Brasil, 30140-131
Fax: + 55-31-32414466
e-mail: mariagorettipenido@yahoo.com.br

Conforme a criança amadurece e se sociabiliza, torna-se mais difícil controlar o conteúdo das refeições e a escolha dos alimentos⁵, passando a sofrer influência de fatores psicológicos, sócio-econômicos, culturais e da mídia⁷, os quais têm relação direta com a formação de um hábito alimentar inadequado. Tanto este hábito inadequado quanto a falta da prática de atividade física, incorporados durante este período, tendem a persistir na vida adulta podendo propiciar o aparecimento de hipertensão arterial (HA), obesidade e dislipidemia, que são fatores de riscos clássicos para o início de Doença Cardiovascular (DCV) e Doença Renal (DR).^{8,9}

A disponibilidade de métodos para estimar a composição corporal é fundamental para avaliação do estado de saúde de indivíduos. A antropometria é um bom método para avaliação populacional e segundo Torres e cols¹⁸, esta medida em crianças deve ser feita a partir de quatro índices: peso pela idade, a estatura pela idade, o peso pela estatura e o Índice de Massa Corporal (IMC) pela idade¹⁹. Desta forma, associa-se a fatores de risco para DCV e DR em crianças, bem como a idade, o sexo, a história familiar e o sedentarismo²⁰.

Lamounier e Abrantes²¹ identificaram aumento do excesso de peso em crianças e adolescentes brasileiros, variando entre 8,2% e 11,9% para as crianças e entre 1,7% e 4,2% para os adolescentes, nas regiões Nordeste e Sudeste, respectivamente. Oliveira e cols²² demonstraram que em 1974 havia prevalência de excesso de peso de 4,9% nas crianças entre 6 e 9 anos de idade e de 3,7% entre os adolescentes de 10 a 18 anos, um total de excesso de peso de 8,6% entre 6 e 18 anos. Os mesmos autores demonstraram em 1996/1997 14% de indivíduos com excesso de peso na faixa etária entre 6 e 18 anos. Em 2008 foi demonstrada associação entre aumento do IMC dos pais e aumento do IMC das crianças maiores de seis anos.²³ Estudos epidemiológicos prospectivos demonstraram que tanto um estilo de vida ativo como perda de medida corporal estão associados de forma independente à diminuição da incidência de doenças crônicas não-transmissíveis e da mortalidade geral e por DCV.^{24,25,26}

OBESIDADE INFANTIL

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a prevalência de obesidade infantil tem crescido em torno de 10 a 40% na maioria dos países europeus nos últimos 10 anos e ocorre mais frequentemente no primeiro

ano de vida, entre 5 e 6 anos e na adolescência.²⁷ Nos Estados Unidos, ela afeta entre 20 a 27% das crianças e adolescentes.²⁸ O relatório de 2003 da IOTF (International Obesity Task Force) para a OMS estima que aproximadamente 10% dos indivíduos entre 5 e 17 anos apresentam excesso de gordura corporal, sendo que de 2 a 3% são obesos.²⁹

No Brasil, Monteiro e cols³⁰ relataram prevalência de obesidade em menores de cinco anos variando de 2,5% entre as crianças mais pobres a 10,6% no grupo economicamente mais favorecido.

Para Serdula e cols³², cerca de um terço dos pré-escolares e metade dos escolares obesos tornam-se adultos obesos. Estudo multicêntrico realizado pela OMS em seis países de diferentes continentes recomendou o uso do escore-z para o IMC e seus pontos de corte como referência antropométrica para a análise do estado nutricional de crianças, sendo considerada sobrepeso ou obesa aquela criança com escore-z acima de +1 e +2, respectivamente.³³

Aleitamento materno e obesidade

A hipótese de que o aleitamento materno teria um efeito protetor contra a obesidade não é recente. Resultados controversos têm sido encontrados e o tema permanece extremamente atual.²⁸ Dewey³⁷ ressalta que é possível que o aleitamento materno reduza tanto o sobrepeso quanto o baixo peso, o que implicaria numa redução na prevalência do sobrepeso, mas não em uma diferença no IMC médio. Agravas e cols³⁸ relataram que o aleitamento materno por mais de 5 meses estava associado à maior adiposidade medida através do IMC aos seis anos de idade. Este resultado foi obtido em um estudo de coorte, no qual o pequeno tamanho amostral, agravado pelas perdas de seguimento, representou importante limitação. Zive e cols³⁹ não encontraram associação entre duração do aleitamento materno e adiposidade aos quatro anos de idade, medida através do IMC e da soma das pregas tricipital e subescapular, em um estudo com 331 crianças. Peso ao nascimento, etnia, classe sócio-econômica e medidas de adiposidade materna (IMC e soma das pregas cutâneas) foram analisados e foram os principais determinantes de adiposidade nessas crianças. O amamentar não envolve apenas aspectos biológicos, mas também psicológicos e comportamentais, que permeiam a relação mãe-filho. O mesmo se pode dizer da formação do hábito alimentar da criança. É possível que aspectos positivos contribuam para uma dieta de transição mais tranqüila e para adoção de há-

bitos alimentares mais saudáveis.²⁸ Sabe-se ainda, que a dieta da mãe afeta o sabor do leite materno e que os diferentes sabores durante a amamentação facilitarão no futuro a aceitação de novos e variados alimentos pela criança⁶. Contudo, os mecanismos potencialmente envolvidos ainda precisam ser esclarecidos.

Prevalência da obesidade

A Pesquisa de Orçamentos Familiares no Brasil em 2008-2009 mostrou que o excesso de peso atingia 33,5% das crianças de cinco a nove anos e a obesidade 11,8%. O excesso de peso foi maior na área urbana do que na rural, sendo destacado o Sudeste com 40,3% dos meninos e 38% das meninas com sobrepeso nessa faixa etária. A parcela dos meninos e adolescentes masculinos de 10 a 19 anos de idade com excesso de peso passou de 3,7% (1974-1975) para 21,7% (2008 - 2009), já entre as meninas e adolescentes femininas o crescimento do excesso de peso foi de 7,6% para 19,4%.⁴⁰ A American Diabetes Association⁴¹ demonstrou que 30% dos adultos obesos foram crianças obesas, e entre os casos graves essa proporção aumentou para 50 a 75%. Guo e cols⁴² estudando crianças e adolescentes obesos verificou que 33% dos meninos e 50% das meninas se mantiveram obesos na vida adulta.

A medida de altura é um dos fatores que ajudam a detectar a desnutrição infantil e os déficits dessa medida revelam atraso no crescimento linear da criança ocorrido em algum momento da vida, que pode ser desde a gestação com prevalência nos dois primeiros anos de vida⁴⁰. O cenário da saúde prevalente por décadas na infância no Brasil foi de crianças desnutridas, pobres, da região norte e da área rural do país e com baixa estatura para a idade e para o peso. Para Hoffman e cols⁴³ crianças com antecedente de desnutrição, classificadas como stunted (déficit no índice estatura/idade) apresentam deficiência na oxidação de gorduras e, portanto, estariam em maior risco de desenvolver obesidade. Isto poderia esclarecer um dos mecanismos capazes de favorecer o aumento da prevalência de obesidade nos países em desenvolvimento.⁴³

Um levantamento nutricional em 2.927 crianças em Teresina, região nordeste do Brasil mostrou que 17,0% delas têm o crescimento deficiente (escore-z menor que - 2,0).⁴⁴ Situação mais favorável foi verificada no estudo de Silva e Sturion⁴⁵ com uma amostra de 2.096 crianças em Piracicaba, São Paulo, onde 5,1% dos pré-escolares apresentaram deficiência no crescimento (escore-z < - 2,0).

Segundo a Pesquisa de Orçamento Familiar no Brasil em 2008-2009 o déficit de altura atingia 6,8% das crianças entre cinco e nove anos, sendo ligeiramente maior em meninos (7,2%) que em meninas (6,3%) e tendendo a diminuir com o avanço da idade. Era maior no Norte (12,2% dos meninos e 10,3% das meninas) e menor no Sul (4,7% e 4,0%) e tendeu a ser maior no meio rural que no urbano. Portanto, o déficit de altura na faixa etária entre cinco e nove anos demonstrado nesse estudo reflete a desnutrição infantil na primeira metade da década de 2000. Além disso, foi maior no Norte (8,5%) e menor no Sul (3,9%) e não houve grandes variações nos meios urbanos e rurais. A maior diferença em percentuais foi observada em famílias com menores rendas: existia déficit em 8,2% das crianças até cinco anos das famílias no estrato com rendimento per capita até um quarto de salário mínimo e em 3,1% quando esses rendimentos superavam cinco salários mínimos.⁴⁰

A história familiar para obesidade tem grande importância para o desenvolvimento desta comorbidade na população, pois inclui fator de hereditariedade, herança cultural e hábitos alimentares⁴⁶. Segundo Barja e cols⁴⁷, a prevalência de obesidade nas famílias de adolescentes obesos reafirma que há um papel fundamental da história familiar para a obesidade na gênese e manutenção da obesidade infantil, possivelmente através de efeito combinado de fatores genéticos e hábitos de vida⁴⁸.

Dietas ricas em carboidratos simples, gordura, realçadores de sabor e estilo de vida sedentário estão entre as maiores causas da obesidade. Estima-se que metade da mortalidade por DCV e 33% a 50% dos casos de DM2 estão relacionados aos hábitos alimentares⁴⁹. De acordo com Baker e cols⁵⁰, o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade reflete balanço positivo energético causado por excesso na ingestão calórica e/ou diminuição da atividade física em crianças e adolescentes, nas três últimas décadas.

MECANISMOS INDUTORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL NA INFÂNCIA

A partir de um ano de idade, a pressão arterial sistólica (PAS) se eleva progressivamente até a adolescência. Já a pressão arterial diastólica (PAD) se eleva após os cinco ou seis anos de idade, proporcionalmente à sistólica.

Contudo, a mensuração da PA raramente é realizada na rotina de atendimento médico e o diagnóstico de HAS sub-registrado. Essa abordagem é complicada pelo aumento fisiológico esperado da PA com a idade e ao longo do desenvolvimento infantil.⁵³ Estudos têm demonstrado que a redução no número de néfrons está associada com desenvolvimento de hipertensão primária. Segundo a hipótese de Barker⁵⁴ e Brenner⁵⁵, as doenças crônicas degenerativas do adulto são também resultado das condições ambientais vivenciadas durante a vida fetal e durante a infância e, em relação aos rins, os principais mecanismos responsáveis pelas alterações seriam o número e tamanho de néfrons, a integridade dos telômeros e fatores genéticos e hormonais. Parece que mais importante que o peso ao nascimento como preditor de redução da massa de néfrons é o peso para a idade gestacional: pequeno para idade gestacional ou aumentado para idade gestacional.⁵⁶ O baixo peso ao nascimento se associa com redução do número de glomérulos e aumento do seu volume como um mecanismo compensatório.⁵⁷ Estudo analisou autópsias de rins de 37 negros e 19 brancos sem quaisquer patologias renais e correlacionou os resultados com o peso ao nascimento. Concluíram que este peso é fator determinante do número de néfrons e, conseqüentemente, do tamanho renal pós-natal. Esses achados suportam a hipótese de que baixo peso ao nascer é fator de risco para HA e Doença Renal Crônica (DRC).⁵⁸ A principal causa de baixo peso nos EUA é a prematuridade, enquanto em países em desenvolvimento é o crescimento intrauterino retardado.⁵⁶ O desenvolvimento do néfron tem início por volta da nona semana de gestação e cessa após a 37ª semana.⁵⁶ É sabido que crianças prematuras apresentam uma menor massa de néfrons. No estudo de Keller e cols⁵⁹ pacientes com HAS tinham significativamente menor número de glomérulos por rim quando comparados aos pacientes normotensos. Além disso, os pacientes hipertensos tinham um volume glomerular mais elevado que o grupo controle.

O aumento da prevalência mundial de HA primária na infância e adolescência guarda também relação direta com o aumento da prevalência de obesidade. Dentre os mecanismos envolvidos estão os distúrbios do metabolismo da insulina, aumento do tônus simpático, diminuição do tônus vagal, alterações vasculares estruturais e funcionais, aumento da agregação plaquetária e do estresse oxidativo, com queda dos níveis de óxido nítrico (ON) e distribuição centrípeta da gordura corporal.^{52,53,60}

Vogt⁶¹ relatou que a partir dos cinco anos de idade há uma relação entre obesidade e HA, onde 20 a 30% das crianças obesas apresentam essa alteração, com um risco 2,4 vezes maior que as eutróficas para o desenvolvimento da HA⁶². A presença de sobrepeso associa-se à preservação de um percentil de PA elevado e, inversamente, a perda de peso resulta na redução dos valores pressóricos⁶³. Segundo Costa e Sichieri⁶⁴ fatores associados à HA em adultos têm sido associados ao aumento da PA em crianças e adolescentes, sobretudo o sobrepeso.

Em estudo conduzido em Belo Horizonte, Brasil, não foram encontradas diferenças significativas nos valores de PAD entre os gêneros, mas os adolescentes apresentaram valores superiores em relação às crianças, e negros em relação aos brancos. Já para a PAS diferenças significativas foram percebidas nos adolescentes masculinos negros em relação às crianças brancas do sexo feminino e em escolas públicas, mas nenhuma diferença foi encontrada quanto às classes socioeconômicas. Nesta amostra, 12,0% dos estudantes tinham PA acima dos valores normais⁶⁵, valor este inferior ao encontrado por Perrone e cols em uma amostra brasileira⁶⁶. Níveis elevados de ácidos graxos (AG) podem predispor ao desenvolvimento da HA. Uma hipótese seria o efeito inibitório dos AG sobre a enzima responsável pela síntese de ON, um importante vasodilatador. Ainda, adipócitos produzem quantidades elevadas de angiotensinogênio levando ao aumento da PA⁶⁷. Além desses fatores que elevam os níveis pressóricos, a hiperinsulinemia apresenta relação direta com HA por aumentar a reabsorção renal de água e sódio e ativar o sistema nervoso simpático, causando vasoconstricção⁶².

Rodríguez-Moran e cols⁶⁸ fizeram um estudo transversal, de base populacional, randomizado em escolas do México, com 358 crianças entre seis e 10 anos de idade, sendo observada HA e hiperglicemia em 3,4% e 0,3% das crianças, respectivamente. Já a síndrome metabólica e a hiperinsulinemia apareceram em 10,1% e 13,4%, respectivamente. Outro dado interessante foi a elevação da glicemia e dos níveis de insulina nas crianças com história materna de HA, o que sugere aumento de risco para desenvolver essa comorbidade relacionada à herança familiar.

Portanto, tais resultados indicam a necessidade de melhorar o diagnóstico de HA na população infantil, com o objetivo de prevenir ou, pelo menos, retardar o desenvolvimento de complicações crônicas futuras e proporcionar crescimento e desenvolvimento adequados nessa faixa etária.

ADIPÓCITOS, RESISTÊNCIA À INSULINA E DIABETES MELLITUS TIPO 2

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome metabólica decorrente de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação caracterizada por hiperglicemia crônica, com alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas.^{70,71} O DM tipo 2 (DM2) abrange cerca de 90% dos casos e geralmente ocorre devido aos diferentes graus de resistência à insulina e à sua deficiência relativa.⁷² Já o DM tipo 1 (DM1) abrange cerca de cinco a 10% dos casos da doença e caracteriza-se por destruição das células beta do pâncreas e deficiência absoluta de insulina.⁷³

Apesar do aumento da ocorrência de DM2 na infância e adolescência, ainda se observa maior incidência de DM1 nesta faixa etária.⁵⁶ Para Oliveira e cols⁶², durante os últimos dez anos, o aumento na frequência de DM2 e estágios pré-diabéticos na infância se dá paralelamente ao aumento da prevalência de obesidade neste grupo etário, associada ao sedentarismo e às alterações nos hábitos alimentares. A resistência insulínica e os níveis plasmáticos elevados de insulina em jejum, comumente observados em indivíduos obesos, parecem ser os primeiros sinais para o desenvolvimento do DM2.¹⁵

O tecido adiposo é um órgão dinâmico que secreta várias substâncias denominadas adipocinas como Fator de Necrose Tumoral, Fator Inibidor de Plasminogênio-1, Adiponectina, Leptina e Proteína C Reativa, que apresentam ação local e sistêmica.⁷⁴ Estas ações estão relacionadas direta ou indiretamente em processos que contribuem para a aterosclerose, HA, resistência insulínica, DM2, dislipidemias, ou seja, representam o elo entre adiposidade, síndrome metabólica e DCV.⁷⁵ Este tecido divide-se em tecido adiposo subcutâneo e tecido adiposo visceral, que é metabolicamente mais ativo que o anterior, sendo mais sensível à ação lipolítica das catecolaminas e glicocorticóides e mais resistente à ação da insulina. No fígado, níveis séricos aumentados de ácidos graxos livres (AGL) reduzem a extração hepática de insulina e levam ao aumento da gliconeogênese hepática, colaborando para hiperinsulinemia e hiperglicemia.⁷⁶

Segundo Ruderman e cols⁷⁷, a resistência à insulina caracteriza-se pela necessidade de quantidades maiores de insulina pelas células e tecidos, podendo ocorrer a inibição da captação de glicose por estes e oxidação periférica de glicose, lipólise acentuada e aumento da glicólise e gliconeogênese hepática.⁷² Este processo an-

tecede o aparecimento de anormalidades como intolerância à glicose, dislipidemia, HA, DM2 e doenças isquêmicas, podendo exercer um papel crucial entre a obesidade e alterações que culminam com o desenvolvimento das DCV e renais.⁷⁸

Tem se tornando cada vez mais clara a forma como o tecido adiposo atua na gênese das complicações metabólicas e clínicas e o entendimento do papel da resistência à insulina é fundamental para o esclarecimento e possível prevenção deste processo.

ALTERAÇÕES DO METABOLISMO LIPÍDICO

As principais alterações no perfil lipídico são níveis aumentados de triglicerídeos (TG), redução dos níveis de colesterol-lipoproteína de alta-densidade (HDL-c) e presença de partículas de colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), que são menores, densas e com maior poder aterogênico.⁶² Algumas crianças passam a apresentar um perfil caracterizado pela presença de diminuição de HDL-c, aumento de LDL-c, aumento de TG e aumento da resistência à insulina, favoráveis ao desenvolvimento de DCV e DR progressivas como consequência da obesidade.¹² Há também menor atividade da enzima lipase lipoprotéica, que realiza a hidrólise de TG das lipoproteínas contribuindo para a hiperlipidemia.⁶⁷

A redução de concentrações séricas de HDL-c acelera a progressão da aterogênese. Romaldini e cols⁷⁹ analisaram artérias coronárias em material de necropsia e observaram que concentrações reduzidas de HDL-c prévias ao óbito eram maiores em indivíduos que apresentavam ateromas em relação aos que não apresentavam esse tipo de lesão. Observaram ainda estrias gordurosas e placas fibrosas no material examinado. Moura e cols⁸¹ avaliaram 1600 crianças de sete a 14 anos em Campinas, SP, e os resultados apontaram para a emergência da hipercolesterolemia como problema de saúde pública no Brasil. As meninas apresentaram valores maiores para o CT e TG do que os meninos, cuja prevalência de hipercolesterolemia foi de 35,0%.

Estudo com 104 crianças de dois a 12 anos de idade e de 180 adolescentes de 12 a 19 anos analisou o perfil lipídico considerando os valores ideais preconizados pelo Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias. Os autores observaram os seguintes valores indesejáveis para meninos e meninas, respectivamente, para o CT 57,7%

e 42,75; para LDL-c 55,4% e 38,3%; para TG 51,0% e 31,9% e para HDL-c 13,5% e 14,2%. Estes desvios estiveram relacionados com presença de obesidade e sobrepeso no mesmo grupo.⁸²

O Estudo do Coração de Belo Horizonte, Minas Gerais, um estudo transversal, do tipo inquérito epidemiológico de base escolar, onde 1445 estudantes tiveram seu perfil lipídico investigado e 32,9% e 25,1% da amostra apresentou níveis de CT e LDL-c, respectivamente, acima dos valores desejáveis e 17,0% de HDL-c com níveis indesejáveis. Ainda, os estudantes com CT e LDL-c elevados tinham risco moderado e grave de desenvolver doença aterosclerótica na idade adulta.⁷²

No estudo de Romaldini e cols⁷⁹ foi possível detectar alterações no perfil lipídico em 20,2% e 7,3% da população avaliada para valores séricos de CT considerados limítrofes e aumentados, respectivamente; 12% limítrofes e 7,3% elevados para o LDL-c e 12,8% do TG aumentado. Alterações no perfil lipídico presentes em 57,1% dos indivíduos com excesso de peso e em 32% daqueles com peso normal ou abaixo do peso, sendo observada associação significativa entre excesso de peso e dislipidemia.

INÍCIO E EVOLUÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR NA INFÂNCIA

Segundo o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III a HA, a obesidade abdominal, a dislipidemia, a dieta aterogênica, a inatividade física, a resistência à insulina e a intolerância à glicose e o estado pró-inflamatório e pró-trombótico⁸⁵ são os principais fatores de risco para as DCV.^{72,86}

As células endoteliais têm importante ação moduladora sobre a reatividade vascular.¹³ Elas têm a capacidade de percepção das alterações nas forças hemodinâmicas e nos mediadores produzidos localmente ou circulantes e têm capacidade de responder a estas alterações pela produção de um número de fatores biologicamente ativos. Os fatores derivados do endotélio podem modificar profundamente a função plaquetária bem como o estado contrátil e proliferativo das células musculares lisas vasculares (VSMC: vascular smooth muscles cells). Estes fatores incluem o ON e a prostaciclina 2 (PGI₂), ambos vasodilatadores e potentes inibidores da função plaquetária, e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF: endothelium-derived hyperpolarizing factor).^{13,26}

Por outro lado, as células endoteliais podem também produzir vasoconstritores e promotores de crescimento estimulando a proliferação da VSMC, tais como a angiotensina II, a endotelina-1 (ET-1), a tromboxane A₂ e a prostaglandina A₂ (PGHA₂). Existem evidências de que na doença vascular o papel protetor do endotélio está diminuído, ao passo que a produção de mediadores vasoconstritores, pró-agregatórios e pró-mitogênicos está mantida ou até mesmo acentuada.⁸⁷ Condições que desorganizam a homeostase vascular podem levar à disfunção endotelial e contribuir para a aterosclerose, que surge em decorrência da formação de placas de gordura na parede arterial, causadora de DCV.^{9,88} O The Bogalusa Heart Study correlacionou o achado de aterosclerose em necrópsia de crianças com fatores de risco detectados antes da morte, como níveis séricos elevados de CT, de frações de LDL-c e baixos de HDL-c, e concluiu que estes estão relacionados com o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas desde os seus estágios mais precoces na infância, justificando o rastreamento destes fatores, principalmente de HDL-c, para todas as crianças durante o exame pré-escolar ou mesmo antes.⁹ Assim, a disfunção endotelial é um marcador útil de DCV inicial e sua manifestação pode ser detectada na infância antes do desenvolvimento de outros fatores de risco associados tais como o DM2 e a HA.^{18,19,88}

Um estudo observou que crianças e adolescentes obesas com pelo menos um fator de risco para DCV apresentavam 2,4 vezes e 7,1 vezes mais chance de ter níveis de CT e TG, respectivamente, mais elevados do que as crianças e adolescentes eutróficas.⁸⁹ Romaldini e cols⁷⁹ observaram presença de um único fator de risco para aterosclerose em 12,8% das crianças e adolescentes estudados, dois fatores de risco em 14,6%, três fatores de risco em 12,8% e quatro desses fatores em 0,9% deles. Considerando a probabilidade dos fatores de risco permanecer na vida adulta, quanto maior o seu número maior será a probabilidade de aparecimento e desenvolvimento precoce de DCV.

É sabido que pacientes com DCV têm alta prevalência de DR e alta taxa de progressão para Doença Renal Crônica Terminal (DRCT).⁹⁰ O estudo NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), realizado de 1988 a 1994 nos EUA para avaliar a saúde e o estado nutricional das crianças e dos adultos norte-americanos determinou a prevalência de fatores de risco cardiovascular na população geral, tomando por base a função renal.⁹¹ Foram avaliados os dados de

15.837 indivíduos e encontrou-se que a DR é muito mais comum do que se pensava e sua detecção precoce pode ser tão importante para cardioproteção quanto para renoproteção.

DOENÇA RENAL

A DRC surge hoje como um grande problema de saúde pública no mundo, sendo considerada até mesmo como uma epidemia de crescimento significativo. No Brasil, foi estimado que mais de 2 milhões de pessoas têm algum tipo de disfunção renal⁹². Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia 77.589 pacientes estavam dependentes de Terapia Renal Substitutiva dentre as modalidades dialíticas em 2009 e a previsão é que esse número possa duplicar nos próximos cinco anos.⁹³

O projeto Italkid foi um estudo prospectivo, de base populacional, iniciado em 1990 com o objetivo de avaliar a epidemiologia da DRC em crianças descrevendo a história natural da doença e identificando fatores que influenciam o seu desenvolvimento. A prevalência e incidência dos casos em crianças e adolescentes foi realizada com 16.800.000 indivíduos italianos de todos os hospitais e das clínicas de nefrologia para adultos, sendo os critérios de inclusão um clearance de creatinina (Ccr), calculado pela fórmula de Schwartz, menor que 75 mL/min/1,73m² em tratamento pré-dialítico e idade inferior a 20 anos no momento do estudo. Em 2000, 1197 pacientes (803 meninos) foram avaliados, sendo a média de incidência e prevalência encontrada para DRC de 12,1 e 74,7 casos por milhão, respectivamente, segundo a idade média estudada de 6,9 anos. O Ccr observado foi, em média, de 41,7 mL/min/1,73m² e as principais causas da DRC foram hipodisplasia associada a malformações do trato urinário (53,6%) o refluxo vesoureteral primário (25,8%), e hipodisplasia isolada (13,9%), enquanto as doenças glomerulares representaram um pouco mais de 6,8%. Ainda, 63% dos pacientes apresentaram um Ccr entre 51 – 75 mL/min, classificando a doença como DRC leve, 30% entre 25 – 50 mL/min, caracterizando a DRC moderada, e 3% com um Ccr menor que 25 mL/min, ou falência renal. Interessante destacar que o declínio da função renal na criança não é linear e caracteriza-se por acentuação na idade puberal e pós-puberal imediata.⁹⁴

De acordo com estudos, os fatores de risco mais freqüentes para o desenvolvimento da DRC em crianças e adolescentes são a aplasia/hipoplasia/displasia renal,

as uropatias obstrutivas, as glomerulonefrites, doenças imunológicas sistêmicas, a história pregressa de refluxo vesicoureteral, a síndrome hemolítico urêmica, a história familiar de doença cística renal, baixo peso ao nascimento, a prematuridade, a infecção do trato urinário, as síndromes nefróticas e o lúpus eritematoso sistêmico (LES).^{95,96} Durante a Primeira Semana Nacional de Prevenção de DRC, realizada em São Luiz do Maranhão, no Brasil, ficou determinado que as crianças que mereciam rastreamento para o desenvolvimento de DRC seriam aquelas com: história familiar de DRC ou outra doença renal genética; história familiar de HA, DM e DCV em pais, tios e avós; recém nascidos com baixo peso; prematuridade; crianças com longa permanência hospitalar no período neonatal; displasia renal; malformações do trato urinário; história prévia de síndrome hemolítico-urêmica; história prévia de glomerulopatias; doenças da bexiga (bexiga neurogênica e disfunção miccional) e crianças com sobrepeso/obesidade.⁹⁷

Estudo transversal, de base populacional, em escolas públicas, com 274 crianças entre seis e 10 anos e 11 meses de idade, avaliou fatores de risco para DR: 8,1% das crianças apresentaram baixo peso ao nascimento; 12,1% tinham história familiar de DR nos avós, 6,5% nos pais e 12,8% nas mães; 33,1% com antecedentes de DM nos avós, 2,7% nos pais e 1,5% nas mães; obesidade em 23,6% das avós, 6,3% dos pais e 13,8% das mães; 7,1% tinham HA e desses 69% tinham história de HA nas avós, 13,8% nas mães e 10,8% nos pais. Observou-se correlação positiva entre PAS e PAD e os valores de IMC e da Circunferência Abdominal (CA). A história de baixo peso ao nascimento não se correlacionou com IMC, CA e PA.⁹⁸

Outros estudos têm mostrado que indivíduos obesos apresentam elevados riscos de desenvolver glomerulomegalias e glomerulosclerose segmentar e focal. Esses estudos também evidenciaram que o excesso de peso corporal está associado com o aumento de proteinúria como o maior fator de risco para redução da taxa de filtração glomerular e hiperfiltração glomerular no futuro. Assim, o sobrepeso e a obesidade são identificados como fortes e potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de DRC, o que faz pensar que a falência renal deveria ser adicionada na lista das consequências adversas da obesidade, principalmente considerando a alta prevalência dessa doença ou fator de risco no mundo.¹⁰¹

HÁBITOS ALIMENTARES

A formação dos hábitos alimentares se processa de modo gradual, principalmente durante a primeira infância. Existem predisposições genéticas para gostar ou não de determinados alimentos e para as diferenças na sensibilidade a alguns gostos e sabores herdados dos pais, e essas influências genéticas serão moldadas pelas experiências vivenciadas ao longo da vida.¹⁰² Nesse processo, também estão envolvidos valores culturais, sociais, afetivos ou emocionais e comportamentais, que precisam ser cuidadosamente integrados às propostas de mudanças.

O consumo de alimentos afeta diretamente as concentrações séricas de lipídios e lipoproteínas. A ingestão excessiva de ácidos graxos saturados (AGS) exerce efeito negativo sobre o perfil lipídico, sendo o contrário observado para os AG mono e poliinsaturados. A ingestão de fibras tem sido apontada como fator de proteção sobre a hipercolesterolemia.¹⁰³ Assim, a ingestão de alimentos ricos em carboidratos simples, gordura saturada e trans, e pobres em fibras pode estar relacionada a aumento de risco para as DCV.

O estudo de Lima e cols¹⁶ com crianças e adolescentes com diagnóstico de sobrepeso e obesidade mostrou ingestão no limite máximo aceitável para os lipídios e uma elevada razão de gorduras saturadas/insaturadas na amostra, excesso na ingestão de colesterol e baixo consumo de fibras.

Guedes e cols¹⁰⁴ verificaram que a ingestão de gorduras e de colesterol relacionou-se significativamente ao risco de adolescentes apresentarem excesso de peso corporal, HA e perfil lipídico desfavorável. Entre os meninos a ingestão elevada de gorduras estava associada à presença de sobrepeso e entre as meninas relacionou-se a alterações no perfil lipídico. Günther e cols¹⁰⁵ pesquisaram a ingestão proteica de crianças durante o período de alimentação complementar e a primeira infância e a sua associação com o IMC e o percentual de gordura corporal aos sete anos de idade. O estudo demonstrou que a elevada ingestão proteica depois dos 12 meses de idade pode estar desfavoravelmente relacionada com adiposidade corporal a posteriori se a quantidade de proteína ingerida for mantida ao longo do segundo ano de vida. A adiposidade corporal foi constatada através das medidas de IMC e do percentual de gordura corporal, que se encontravam elevados nas crianças aos sete anos de idade. Assim, a ingestão excessiva de proteína oferece riscos aumentados para obesidade.

Investigações sobre o consumo alimentar de pré-escolares matriculados nos centros de educação e alimentação, no Brasil, mostram inadequação energética, de cálcio e ferro⁴⁴. Este grupo etário merece atenção especial, no sentido de fornecer alimentos em quantidade e qualidade que satisfaçam suas reais necessidades nutricionais para minimizar os riscos à saúde e permitir que seu potencial genético de crescimento e desenvolvimento seja atingido.

A escola é um ambiente crucial para a promoção da alimentação saudável, sendo um espaço de troca de informações e idéias, onde a criança adquire conhecimentos e habilidades, tem contato com diferentes culturas, alimenta-se e educa-se de uma forma abrangente. A educação nutricional deve envolver pais, cuidadores, professores, manipuladores de alimentos e cantineiros. Golan e cols¹⁰⁷ compararam a eficácia de uma intervenção sobre a família e o tratamento da obesidade infantil onde pais de crianças foram responsáveis pelas mudanças dos hábitos dos filhos. O estudo foi randomizado, longitudinal, prospectivo, com acompanhamento de um ano de 60 crianças entre seis e 11 anos de idade. Medidas antropométricas, bioquímicas, sócio demográficas, alimentares e de atividade física foram avaliadas e observou-se que a média de peso reduziu significativamente entre as crianças cujo status sócio-econômico era mais favorável, o que contribuiu para melhor entendimento das instruções pelos pais.

Estudos sobre ingestão alimentar constituem instrumentos de baixo custo e eficazes na obtenção de informações sobre características de consumo alimentar de grande parte da população. Entretanto, devido às limitações de cada método, a escolha do instrumento para medir a informação dietética não constitui tarefa fácil. Diversos são os métodos utilizados para a avaliação do consumo dietético em estudos epidemiológicos e dentre eles estão o questionário de frequência de consumo alimentar, o recordatório 24 horas, o método do inventário, o registro diário ou diário alimentar e a história dietética.¹⁰⁸ Os métodos mais utilizados na estimação do consumo alimentar em grupos populacionais de crianças e adolescentes são semelhantes aos empregados em estudos envolvendo adultos, não existindo um método considerado padrão-ouro devido às vantagens e desvantagens apresentadas por cada um. A definição do método dietético dependerá das características e dos objetivos do estudo, da população que será avaliada, bem como dos recursos disponíveis.¹⁰⁹

PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

Sabe-se que a aptidão física de crianças e jovens declinaram nas duas últimas décadas com participação diminuída em esportes e com o acesso facilitado aos jogos da televisão, ao computador e videogames.¹¹⁰ A atividade física é importante fator de proteção contra a obesidade, o DM2, a DCV, alguns tipos de câncer e alguns transtornos mentais.⁸⁴ Guedes e cols¹⁰⁴ constataram que adolescentes menos ativos fisicamente apresentaram 80% a 90% mais chances de comprometimentos vinculados aos níveis de PA do que seus pares mais ativos.

A atividade física pode ser praticada de forma contínua ou acumulada ao longo do dia. Participação nas atividades domésticas adequadas para a idade como varrer, arrumar camas; passeios familiares que incluam caminhadas, bicicleta, natação ou outras atividades recreativas; modelo positivo dos adultos principalmente dos pais, professores e médicos; televisão, videogames e computadores menos de duas horas por dia, são recomendações importantes durante a infância.

CONCLUSÃO

Programas que disponibilizem alimentos e preparações saudáveis nas creches, cantinas de escolas e ambientes de trabalho, a criação de espaços que favoreçam a amamentação no ambiente de trabalho, a criação de grupos de apoio para mulheres que estão amamentando, a viabilização de espaços públicos seguros para a prática regular de atividade física e a promoção de atividades físicas em ambientes comunitários são fundamentais. Ações efetivas de promoção da saúde combinam iniciativas dirigidas aos indivíduos, coletividades e ao ambiente como os diversos âmbitos da vida cotidiana (lar, comunidade, creche, escola, ambiente de trabalho, etc).

O conhecimento sobre fatores de risco e a sua relação com o desenvolvimento de DCV e DR é importante para que medidas de controle desses fatores possam ser implementadas prevenindo o desenvolvimento dessas enfermidades na infância. Esta intervenção pode ser feita no nível primário, onde os esforços são dirigidos para eliminar ou reduzir a exposição a fatores de risco, e no nível secundário onde a ação é feita no sentido de impedir ou minimizar a evolução desses fatores já presentes. Para tanto, a atenção interdisciplinar é funda-

mental para o sucesso dessas intervenções contribuindo para impedir as conseqüências deletérias dos referidos fatores de risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Webb FS, Whitney EN. Crescimento e desenvolvimento na infância. In: Nutrição: conceitos e controvérsias. 8a ed. Barueri: Manole. 2003.
2. Vitolo MR. Aspectos fisiológicos e nutricionais na infância. In: Nutrição: da gestação ao envelhecimento. Rio de Janeiro: Rubio. 2008.
3. Gandra YR. O pré-escolar de dois a seis anos de idade e o seu atendimento. Rev Saúde Publ São Paulo. 1981;15:3-8.
4. Benigna MJC, Dricot J, D'ans CD. Crescimento e estado nutricional de crianças de 0-11 anos, Estado da Paraíba, nordeste brasileiro. Rev Saúde Publ 1987; 21(6):480-489.
5. Heird WC. Recomendações nutricionais durante a infância. In: Shils ME. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. São Paulo: Manole. 2003: 899-918.
6. Birch LI, Johnson SI, Andresen G, Peters JC, Schulte MC. The variability of young children's energy intake. N Engl J Med 1991;324:232-235.
7. Sixsmith R, Furnham A. A content analysis of british food advertisements aimed at children and adults. Health Promot Int 2009;25(1):24-32.
8. Elstad JI. Childhood adversities and health variations among middle-aged men: a retrospective lifecourse study. Eur J Public Health 2005;15(1):51-58.
9. Nobre MRC, Domingues RZL, Silva AR. Prevalências de sobrepeso, obesidade e hábitos de vida associados ao risco cardiovascular em alunos do ensino fundamental. Rev Assoc Med Bras 2006;52(2):118-124.
10. Heyward VH, Stolarczyk LM. Método antropométrico. In: Avaliação da composição corporal aplicada. São Paulo: Manole. 2000.
11. Mendonça CP, Anjos LA dos. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade do Brasil. Cad Saúde Publ 2004;20(3):698-709.
12. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. Arch Dis Child 2004;89:419-422.
13. Bahia L. O endotélio na síndrome metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50(2):291-303.
14. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. Am J Clin Nutr 2010;91:1499-1505.
15. Krekorkia M, Nassis GP, Psarra G, Skenderi K, Chrousos GP, Sidossis LS. Elevated total and central adiposity and low physical activity are associated with insulin resistance in children. Metabolism Clin Experim 2007;56(2):206-213.
16. Lima SCVC, Arrais RF, Pedrosa LFC. Avaliação da dieta habitual de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. Rev Nutr Campinas 2004;17(4):469-477.
17. Drewnowski A. Concept of a nutritious food: toward a nu-

- trient density score. *Am J Clin Nutr* 2005;82:721-732.
18. Torres AAL, Furumoto RAV, Alves ED. Avaliação antropométrica de pré-escolares – comparação entre os referenciais: NCHS 2000 e OMS 2005. *Rev Eletrônica de Enfermagem* 2007;9(1):166-175.
 19. Tomkins A. Measuring obesity in children: what standards to use? *J Pediatr* 2006; 82(4):246-248.
 20. Siervogel RM. Puberty and body composition. *Horm Res* 2003;60(1):36-45.
 21. Lamounier JA, Abrantes MM. Prevalência de obesidade e sobrepeso na adolescência no Brasil. *Rev Méd Minas Gerais* 2000;13(4):275-284.
 22. Oliveira AMA, Cerqueira EMM, Oliveira, AC. Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil na cidade de Feira de Santana-BA: detecção na família x diagnóstico clínico. *J Pediatr* 2003;79(4):325-328.
 23. Goldraich NP, Biernat MS, Pilla C. Pressão arterial sistólica e diastólica em crianças saudáveis de 24 a 87 meses: influência do índice de massa corporal das crianças e dos pais e da história familiar de hipertensão arterial em pais e avós. *J Bras Nefrol* 2008;30(3):23.
 24. Isasi CR, Deckelbaum RJ, Tracy RP. Physical fitness and creatinine protein level in children and young adults: the columbia university bio markers study. *Pediatrics* 2003;112(2):332-338.
 25. Achutti A, Azambuja MIR. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: repercussões do modelo de atenção à saúde sobre a seguridade social. *Cien Saude Colet* 2004;9(4):833-840.
 26. Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004;180:113-123.
 27. Mello ED, Luft VC, Meyer F. Obesidade infantil: como podemos ser eficazes? *J Pediatr* 2004;80(3):173-182.
 28. Balaban G, Silva GAP. Efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil. *J Pediatr* 2004;80(1):7-16.
 29. International Obesity Task Force. Data, based on population-weighted estimated from published and unpublished surveys, 1990-2002 (latest available) using iotf-recommended cut-offs for overweight and obesity. Disponível em: <http://www.ietf.org> Acesso em: 30 out. 2010.
 30. Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: Monteiro CA. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. São Paulo: Hucitec, 1995. p.247-255.
 31. Corso ACT. Sobrepeso em crianças menores de 6 anos de idade em Florianópolis, SC. *Rev Nutr* 2003;16(1):21-28.
 32. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T do. Obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993; 22:167-177.
 33. Organização Mundial de Saúde. WHO Child Growth Standards. 2007. Disponível em: www.who.int/childgrowth. Acesso em: 30 out. 2009.
 34. Clarke WR, Woolson RF, Lauer RM. Changes in ponderosity and blood pressure in childhood: the muscatine study. *Am J Epidemiol* 1986;124:195-206.
 35. Nieto FJ, Szklo M, Comstock GW. Childhood weight and growth rates as predictors of adult mortality. *Am J Epidemiol* 1992;136:201-213.
 36. Guedes DP, Guedes JERP. Controle do peso corporal: composição corporal, atividade física e nutrição. Rio de Janeiro: Shape. 2003.
 37. Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact* 2003; 19:9-18.
 38. Atras WS, Kraemer HC, Berkovitz RI, Hammer LD. Influence of early feeding style on adiposity at 6 years of age. *J Pediatr* 1990;116:805-809.
 39. Zive MM, McKay H, Frank-Spohrer GC, Broyles SL, Nelson JA, Nader PE. Infant-feeding practices and adiposity in 4-y-old anglo and mexican-americans. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1104-1108.
 40. Pesquisa de Orçamentos Familiares. POF 2008-2009: desnutrição cai e peso das crianças brasileiras ultrapassa padrão internacional. Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: 30 out. 2010.
 41. American Diabetes Association. Position of the american dietetic association: dietary guidance for health children age 2 to 11 years. *J Am Diet Assoc* 2004; 104:660-677.
 42. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):653-658.
 43. Hoffman DJ, Sawaya AL, Verreschi I, Tucker KL, Roberts SB. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from São Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr* 2000;72:702-707.
 44. Cruz GF. Avaliação dietética em creches municipais de Teresina. *Rev Nutr, Campinas* 2001;14(1):21-32.
 45. Silva MV, Sturion GL. Frequência à creche e outros condicionantes do estado nutricional infantil. *Rev Nutr* 1998;11(1):58-68.
 46. Cintra IP, Fernandez AC, Priore SE, Fisberg M. Obesidade: carga genética. *Nutrição Vital* 1998;1:79-86.
 47. Barja SY, Arteaga ALI, Acosta AMB, Hodgson MIB. Resistência insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico em niños obesos chilenos. *Rev Med Chile* 2003;131(3):259-268.
 48. Matheson DM, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN. Children's food consumption during television viewing. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1088-1094.
 49. Organização Mundial de Saúde. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector. 2005. Disponível em: www.who.int. Acesso em: 30 out. 2010.
 50. Baker S, Barlow S, Cochran W, Fuchs G, Klish W, Krebs N, et al. Overweight children and adolescents: a clinical report of the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastr Nutr* 2005; 40(5):533-543.
 51. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. *Rev Bras Hipertens* 2010;17(1):7-10.
 52. Katona E. Target-organ damage in adolescent hypertension. Analysis of potencial influencing factors, especially nitric oxide and endothelin-1. *J Neurol Sci* 2006; 247:138-143.
 53. Hadtstein C, Schaefer F. What adult nephrologists should know about childhood blood pressure. *Nephrol Dial Transpl* 2007;22:2119-2123.
 54. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. The

- womb may be more important than the home. *Brit Med J* 1990;301(1111):215-221.
55. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 2002;110:1753-1758.
 56. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, et al. Impaired kidney growth in low birthweight children: distinct effect of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005;68:731-740.
 57. Schreuder MF, Nauta J. Prenatal programming of nephron number and blood pressure. *Nephron number and prenatal programming*. *Kidney Int* 2007;72:265-268.
 58. Hughson M, Farris Terceiro AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003;63:2113-2122.
 59. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348(2):101-108.
 60. Longo-Mbenza B, Luila EL, M'buyamba-Kabangu JR. Nutritional status, sócio-economic status, heart rate, and blood pressure in african school children and adolescents. *Int J Cardiol* 2007;10(20):1-7.
 61. Vogt BA. Hypertension in children and adolescents: definition, pathophysiology, risk factors and long-term sequelae. *Curr Ther Res* 2001;62(4):326-334.
 62. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Nutr*, Campinas 2004;17(2):237-245.
 63. Magalhães MEC, Brandão AA, Pozzan R, Brandão AP. Hipertensão arterial em crianças e adolescentes. *Rev Bras Hipertens* 2002;9(3):451-459.
 64. Costa RS, Sichieri R. Relação entre sobrepeso, adiposidade e distribuição de gordura com a pressão arterial de adolescentes no município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol* 1998;1(3):268-279.
 65. Ribeiro RQC, Lotufo PA, Lamounier JA, Oliveira RG, Soares JF, Botter DA. Fatores adicionais de risco cardiovascular associados ao excesso de peso em crianças e adolescentes. O estudo do coração de Belo Horizonte. *Arq Bras Cardiol* 2006;86(6):408-418.
 66. Perrone HC, Follador AN, Toporovsky J. Prevalência de hipertensão arterial na infância (população de baixo poder aquisitivo, ex-favelados). Resumos do XIII Congresso Brasileiro de Nefrologia. 1986, Belo Horizonte, Brazil.
 67. Cherian MA, Santoro TJ. The role of saturation of fat depots in the pathogenesis of insulin resistance. *Med Hypotheses* 2006;66:763-768.
 68. Rodríguez-Moran M, Aradillas-García C, Simental-Mendia LE, Monreal-Escalante E, Mendoza EC, Esqueda MED, et al. Family History of Hypertension and Cardiovascular Risk Factors in Prepubertal Children. *Am J Hypertens* 2010; 23(3):299-304.
 69. Haber EP, Curi R, Carvalho CR, Carpinelli AR. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45(3):219-227.
 70. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28(1):186-212.
 71. Duarte AC, Faillace GBD, Wadi MT, Pinheiro RL. Síndrome metabólica: semiologia, bioquímica e prescrição nutricional. Rio de Janeiro: Axxel Books do Brasil, 2005.
 72. Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):230-238.
 73. Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. Mediators and Mechanisms of Pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(2):156-165.
 74. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793-1801.
 75. Filho FFR. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):230-238.
 76. Siqueira AFA, Abdalla DSP, Ferreira SRG. LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2):334-343.
 77. Ruderman N, Chisholm D, Pi-sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
 78. Burrows RA, Burgueño MA, Leiva LB et al. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular em niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Med Chile* 2005;133(7):795-804.
 79. Romaldini CC, Issler H, Cardoso AL, Diamant J, Forti N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. *J Pediatr* 2004;80(2):135-140.
 80. Zoffi RS, Gerber PZ. Fatores de risco de aterosclerose na infância. Um estudo epidemiológico. *Arq Bras Cardiol* 1997;69(4):231-236.
 81. Moura EC, Castro CM, Mollin AS, Figueiredo DB. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. *Rev Saúde Publ* 2000;34(5):499-505.
 82. Forti N, Issa L, Diamant J, Gianini SD. Dislipidemias em crianças e adolescentes: bases para a terapêutica. *Arq Bras Cardiol* 1998;71(6):807-810.
 83. Brown CVR, Neville AL, Salim A, Rhee P, Cologne k, Demetriades D. The impact of obesity on severely injured children and adolescents. *J Pediatr Surg* 2006; 41:88-91.
 84. Guerra S. Relação entre a atividade física regular e a agregação de fatores de risco biológicos das doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2003;3(1):9-15.
 85. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the national heart, lung and blood. Institute American Heart Association. Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;27(109):433-438.
 86. Daniels SR. Obesity in the pediatric patient: cardiovascular complications. *Prog Pediatr Cardiol* 2001;12:161-167.
 87. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-460.
 88. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatations in healthy young adults. *N Engl J Med* 1986;334:150-154.
 89. Carneiro JRI, Kushmir MC, Clemente ELS, Brandão MG,

- Gomes MB. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44(5):390-396.
90. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1912-19.
91. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Third national health and nutrition examination survey III. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1270-1277.
92. Sesso R, Gordan R. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol* 2007;24(1):9-12.
93. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2010. Disponível em: www.sbn.org.br. Acesso em: 30 out. 2010.
94. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the ItalKid Project. *Pediatrics* 2003;111:382-387.
95. Hogg H, Furth S, Lesley K, Portman R, Swchartz G, Coresh J, et al. National kidney foundation's kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2006;111:1416-1423.
96. Mak RH. Chronic kidney disease in children: state of the art. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1687-1688.
97. Primeira Semana Nacional de Prevenção de DRC; 2007 Mar; São Luiz do Maranhão (PI).
98. Naghettini AV, Salgado CM, Freitas JS, Salgado LMR. Identificando fatores de risco para desenvolvimento doença renal crônica entre escolares. *J Bras Nefrol* 2010; in press.
99. Penido MGM, Diniz JSS, Guimarães MMM, Cardoso RB, Souto MFO, Penido MGMG. Excreção urinária de cálcio, ácido úrico e citrato em crianças e adolescentes saudáveis. *J Pediatr* 2002;78(2):153-160.
100. Stefanidis CJ, Klaus G. Growth of prepubertal children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1251-1259.
101. Hsu C, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144(1):21-28.
102. Vitolo MR. Hábitos alimentares e saúde bucal na infância. In: Feldens CA, Vitolo MR. *Nutrição: da gestação ao envelhecimento*. Rio de Janeiro: Rubio. 2008:201-214.
103. Monje-Rojas R. Dietary intake as a cardiovascular risk factor in Costa Rican adolescents. *J Adolescent Health*. 2001;28(4):328-337.
104. Guedes DP, Guedes JERP, Barbosa DS, Oliveira JA, Stanganelli LCR. Fatores de risco cardiovasculares em adolescentes: indicadores biológicos e comportamentais. *Arq Bras Cardiol* 2006;86(6):439-450.
105. Günther ALB, Buyken AE, Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1626-1633.
106. Clark HR, Goyder E, Bissell P, Blank L, Peters J. How do parents' child-feeding behaviours influence child weight? Implications for childhood obesity policy. *J Public Health* 2007;29(2):132-141.
107. Golan M, Weizman A, Apter A, Fainaru M. Parents as the exclusive agents of change in the treatment of childhood obesity. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1130-1135.
108. Lopes ACS. Ingestão alimentar em estudos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2003;6(3):209-219.
109. Cavalcante AAM, Priore SE, Franceschini SCC. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2004;4(3):229-240.
110. Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovas* 2008;18:242-251.

¿MALACOPLAQUIA RENAL Y PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA EN LA INFANCIA, PODRÍAN CORRESPONDER A UN MISMO ESPECTRO DE ENFERMEDAD?

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Ricardo Gastelbondo^a, Zilac Espitaletta^b, Mayerly Prada^c, Oscar Hernandez^d

RESUMEN

La malacoplaquia (MLP) es un desorden inflamatorio crónico infrecuente en la edad pediátrica, caracterizado por la presencia de placas friables de color amarillo que se pueden localizar en cualquier parte del organismo y cuya histología revela la presencia de células inflamatorias con inclusiones intracitoplasmáticas denominadas los cuerpos de Michaelis-Gutmann. En niños se han reportado alrededor de 50 casos, de los cuales aproximadamente 10 comprometen al riñón, siendo pocos los que han llevado a insuficiencia renal crónica. Reportamos el primer caso pediátrico con compromiso renal conocido en nuestro país e intentamos hacer un análisis comparativo entre este desorden y la pielonefritis xantogranulomatosa (PXG) dado que son entidades que comparten características tanto macro como microscópicas.

Palabras clave: malacoplaquia; pielonefritis xantogranulomatosa.

ABSTRACT

Malacoplakia is an infrequent chronic inflammatory disorder in the pediatric population; the presence of small friable yellow inclusions, that demonstrate foamy histiocytes with distinctive

basophilic inclusions known as Michaelis-Gutmann bodies, which are localized to any extent in the body is characteristic. In children about 50 cases have been reported; of these only 10 had involved the kidney, being chronic renal failure occasionally described as a consequence of the disease. Within the following report, we discuss the first pediatric case of renal involvement known in our country, followed by a comparative analysis between this condition and xanthogranulomatous pyelonephritis; inasmuch as both entities share morphologic and histologic features.

Key words: malacoplakia; xanthogranulomatous pyelonephritis.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de un año con historia de infecciones urinarias recurrentes sin urolitiasis secundarias a *E. coli* en algunas oportunidades asociadas a bacteremia por el mismo germen. Consulta por edemas, oliguria y emesis. Se diagnostica insuficiencia renal no oligúrica y se toma ecografía renal que muestra hipocaptación aguda bilateral y mega riñones de 12-15 cm (*Figura 1*). La gammagrafía renal demostró pielonefritis aguda difusa (*Figura 2*) y el estudio histopatológico de la biopsia renal reveló importante reacción inflamatoria, gran cantidad de histiocitos con cuerpos de Michaelis Guttmann (*Figura 3*). Dados los anteriores hallazgos, se hizo diagnóstico de malacoplaquia renal bilateral. Posteriormente evoluciona a insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial. Actualmente cuenta con 10 años de vida y se encuentra diálisis peritoneal y en lista de espera para trasplante renal.

- a. Médico nefrólogo pediatra; Fundación Cardio-infantil, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, D.C., Colombia.
- b. Médico nefrólogo pediatra; Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.
- c. Médico, residente de pediatría; Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia.
- d. Médico nefrólogo pediatra; Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia.

DISCUSIÓN

La MLP y la PXG son desórdenes inflamatorios crónicos raros en la población general y más aun en pediatría. Aunque se han descrito de manera indistinta desde muchos años atrás, solo hasta el 2007 Yiğiter y cols.,¹ plantean que la MLP de localización renal pudiera corresponder a un estadio diferente de la PXG especialmente en niños, teniendo en cuenta que ambas son entidades benignas, comparten características macroscópicas, pueden tener asociación clínica con infecciones urinarias a repetición, generan aumento del tamaño renal más deformidad del riñón afectado y microscópicamente se caracterizan por la presencia de células inflamatorias con predominio de histiocitos. Para intentar dilucidar tal escenario, inicialmente se hará una caracterización de las entidades por separado.

MALACOPLAQUIA RENAL

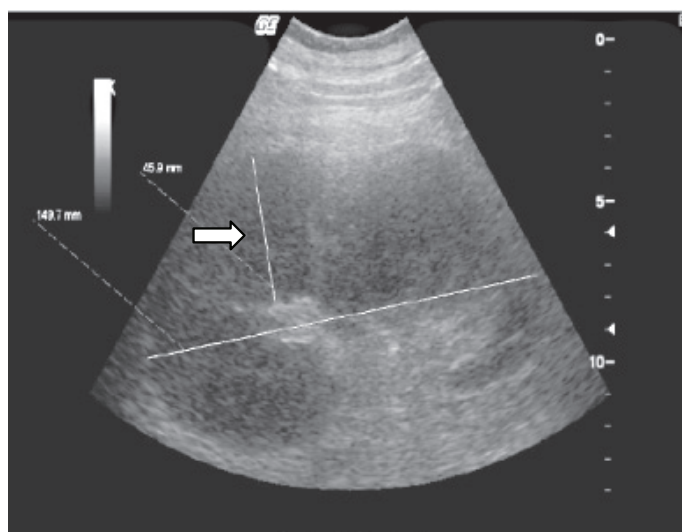
La malacoplaquia es un término derivado del griego “*malakos*” (blando) y “*plakos*” (placa) introducido por Von Hanseman en el año 1901 y obedece a una condición inflamatoria crónica cuyas características

histopatológicas fueron descritas y publicadas un año más tarde por Gutmann y Michaelis quienes hicieron alusión a la presencia de unas estructuras redondas intracelulares que actualmente llevan sus nombres y que se consideran marcadores histológicos característicos de esta lesión.^{1,2}

Macroscópicamente se caracteriza por la presencia de placas friables de color amarillo algunas veces umbilicadas y rara vez ulceradas, que en el 60-85% de los casos afectan el sistema genitourinario,⁴ siendo más frecuente en la vejiga, seguida por el uréter, la pelvis y finalmente el parénquima renal en un 15% de los casos.¹ El porcentaje restante obedece a localizaciones fuera del tracto genitourinario como pulmón, cerebro, tracto gastrointestinal, tiroides, glándula suprarrenal, globo ocular, piel y hueso.²

Microscópicamente, se observan grandes macrófagos con citoplasma eosinofílico (células de Von Hanseman) en el cual se exhiben numerosos lisosomas que contienen micro-organismos parcialmente digeridos y cuya fusión y calcificación resulta en la formación de cuerpos cristalinos intracitoplasmáticos con un núcleo central de hidroxapatita denominados cuerpos de Michaelis-Gutmann los cuales son intensamente PAS positivos y también pueden contener depósitos de hierro.

Figura 1. Ecografía de vías urinarias que ilustra la presencia de mega riñones (flecha blanca)



Estas estructuras se han considerado como un hallazgo patognomónico de la entidad. Se ha descrito además, que las lesiones microscópicas involucran tres fases, una temprana que se caracteriza por la presencia de células plasmáticas e histiocitos en un estroma edematoso, una fase clásica caracterizada por histiocitos que contienen los cuerpos de Michaelis-Gutmann así como pocos linfocitos y células plasmáticas y, una fase fibrótica en la que se encuentran fibroblastos y colágeno dispuestos en paquetes bien definidos entre los focos de histiocitos con cuerpos de Michaelis-Gutmann ocasionales.¹⁻⁴

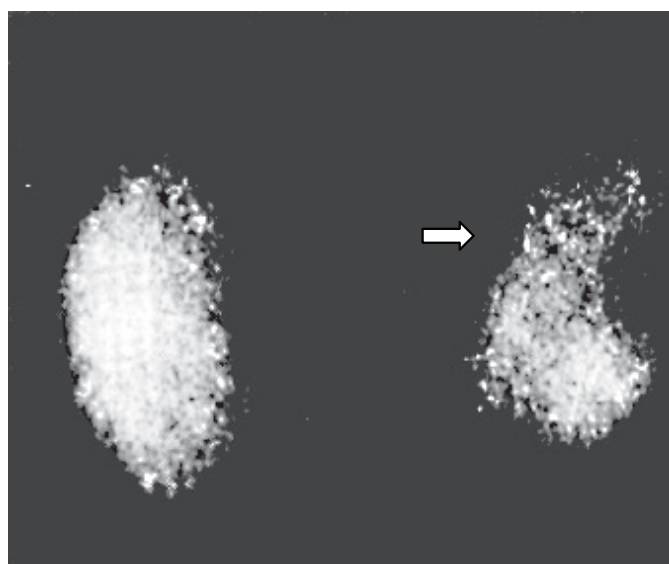
La MLP renal en niños es rara, afecta en general más a mujeres que a hombres en una relación 4:1 y la edad media de diagnóstico es alrededor de la quinta década de la vida.⁴ En niños se han reportado alrededor de 50 casos, de los cuales aproximadamente 10 comprometen al riñón, siendo pocos los que han llevado a insuficiencia renal crónica. A diferencia de la mayoría de los adultos, en niños este desorden no es sinónimo de malignidad, inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune, y no hay historia de uso esteroides u otro tipo de inmunosupresores.³

Se ha propuesto que la MLP es debida a una inadecuada eliminación de bacterias por los macrófagos o monocitos secundaria a una actividad fagocítica

inefectiva de los mismos. Algunos estudios han planteado que este defecto se debe a un déficit de Guanosin monofosfato cíclico (GMPc) importante para la estimulación de la síntesis del factor de necrosis tumoral, que en última instancia conlleva a una mejor función microbicida. El GMPc también estimula el proceso de ensamblaje de los microtúbulos del macrófago que son los responsables del proceso de invaginación y degranulación de los lisosomas, lo cual es un paso esencial en la fagocitosis bacteriana. Por otra parte, el Adenosin monofosfato cíclico (AMPc) inhibe el proceso de ensamblaje de microtúbulos por lo que una disminución de la proporción intracelular de GMPc: AMPc hace al individuo susceptible. Adicionalmente, se ha postulado el papel de una liberación inadecuada de la enzima B-glucuronidasa, la cual también influye en una función lisosomal efectiva.^{1,3}

Es frecuente que los niños con MLP renal tengan el antecedente de infecciones del tracto urinario (ITU) recurrentes y se ha estimado la presencia de *Escherichia coli* un 80-90% de los casos. Sin embargo, también se han involucrado otros gérmenes como *Klebsiella*, *Proteus*, *Mycobacterium*, *Staphylococcus* y hongos.^{2,4} La edad de presentación en niños es muy variable, se han reportado casos desde período neonatal,⁵ hasta la

Figura 2. Gamagrafía renal que ilustra la presencia de mega riñones, hipocaptación difusa bilateral mayor del lado derecho, con foco de hipocaptación en polo superior y tercio medio (flecha blanca)

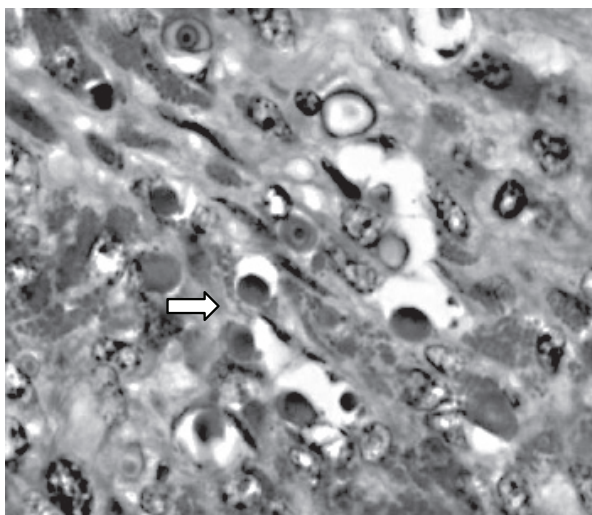


adolescencia. En algunos casos hay historia de infección urinaria recurrente¹ y en general no hay antecedentes o hallazgos paraclínicos que sugieran inmunosupresión.³ En la población general, el 64% de los casos puede tener compromiso de ambos riñones,² pero en pediatría esto podría corresponder al 80% (*Tabla 1*). La presentación aguda puede caracterizarse por fiebre alta, dolor o masa palpable en dorso. El daño del parénquima renal podría conllevar a nefritis intersticial progresiva que finalmente lleva a un remplazo del parénquima renal por tejido fibrótico y por ende a insuficiencia renal que en los casos pediátricos reportados puede corresponder al 27%² (*Tabla 1*). A diferencia del compromiso vesical, la MLP renal es una enfermedad progresiva y destructiva del parénquima que puede extenderse más allá del riñón. También está descrito el compromiso en riñón post-trasplante posiblemente secundario al prolongado tratamiento con drogas inmunosupresoras presentándose como un cuadro de falla renal que puede conllevar a la anuria o infección urinaria persistente que característicamente tiene una pobre tasa de curación a los tratamientos tradicionales.^{2,6,7,17}

Teniendo en cuenta que los hallazgos radiológicos en pacientes con MLP renal son inespecíficos, el diagnóstico definitivo es histológico y para esto la biopsia por aspiración con aguja fina constituye una herramienta

diagnóstica rápida y correcta.¹ La ultrasonografía (US) puede mostrar desde un incremento discreto del tamaño renal hasta múltiples áreas hipoeoicas parenquimatosas, alteración de la relación corticomedular, engrosamiento perinéfrico, y calcificaciones.¹⁻⁶ La tomografía axial computarizada (TAC) suele confirmar los hallazgos obtenidos por US y dependiendo del compromiso y la cronicidad del cuadro se pueden observar masas hipercaptantes con heterogeneidad variable dependiendo de la presencia de necrosis focal o abscesos; lo cual debe diferenciarse de procesos neoplásicos. Así mismo se han descrito múltiples conglomerados de adenopatías retroperitoneales a las que se les puede observar una lesión central hipodensa en relación con centro necrótico.² Por resonancia magnética nuclear (RMN) se puede confirmar el crecimiento del parénquima renal o en otros casos pérdida de este, con presencia de múltiples imágenes hipocaptantes en la corteza y médula.^{2,8} La gammagrafía renal (DMSA) puede revelar áreas hipocaptantes similares a las observadas en casos de pielonefritis multifocal, glomerulonefritis, linfoma y enfermedad renal poliquística.¹ La urografía excretora podría mostrar distorsión del sistema pelvicaliceal y la tomografía con emisión de positrones (PET) podría aportar datos adicionales teniendo en cuenta su utilidad en establecer un diagnóstico diferencial entre procesos

Figura 3. Estudio histopatológico que muestra los clásicos cuerpos de Michaelis Guttman (flecha blanca)



neoplásicos, enfermedades infecciosas e inflamatorias.²

El tratamiento de la MLP renal depende del grado de compromiso renal. Se ha sugerido el uso de antibióticos con alta difusión intracelular³ y agonistas colinérgicos (cloruro de betanecol) que por su parte, mejoran la actividad bactericida de los monocitos debido a un incremento del GMPc intracelular.^{1,4} Las fluoroquinolonas son efectivas en un 80-90% por su fácil paso a través de la pared celular del macrófago e histiocito y alcanzar altas concentraciones intracitoplasmáticas; en algunas series son consideradas la elección. También están descritas la rifampicina, el trimetopim-sulfametoxazol y la gentamicina.^{2,4,16} En otras publicaciones se plantea el uso de inmunosupresores o azatioprina.¹⁴ Sin embargo, su uso es controvertido debido a que estos agentes se han visto implicados en la génesis de la MLP.³ De hecho, otras publicaciones revelan que los pacientes que desarrollan MLP con terapia inmunosupresora por otras razones, han tenido mejoría de clínica y de las alteraciones leucocitarias luego del retiro de estos agentes.¹⁵ Lo anterior ha planteado un serio dilema en el manejo de los pacientes, pues el trasplante es universalmente reconocido como el tratamiento de elección a largo plazo para estos niños, pero inevitablemente requerirían inmunosupresión la cual, a su vez

puede inducir raros casos de MLP de novo en el riñón trasplantado^{3,6,17} y otros órganos¹⁵ sin historia previa de esta condición. Además de lo anterior algunos autores han propuesto también el uso de vitamina C ya que a altas dosis podría mejorar la relación intracelular de GMPc:AMPc y con esto favorecer la actividad fagocítica de los monocitos.² Finalmente, cuando hay pobre respuesta a la terapia medica, el drenaje quirúrgico de los abscesos renales o la nefrectomía es mandatorio.¹

PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA

La pielonefritis xatogranulomatosa (PXG) es una inflamación crónica del riñón caracterizada por destrucción y sustitución de su parénquima por tejido granulomatoso cargado de células espumosas. Fue descrita por primera vez en 1916 por Schlagenhauser y reportada en niños solo hasta 1963 por Avnet y Friedenberg. Se han reportado alrededor de 300 casos, de los cuales aproximadamente 121 corresponden a la edad pediátrica.²⁹

La PXG es considerada como una forma atípica de pielonefritis crónica y se calcula que constituye entre el 0,6 y 1,4% de todos los casos de pielonefritis

Tabla I. Descripción de casos de MLP renal en pediatría

E. Coli

Autor	Edad (años)	Género	Sangre	Orina	Alteración TFG	Riñones involucrados	Tratamiento	Condición final
Ravel ⁹	3	F	-	+	+	2		Muerto
Trillo y Lorentz ¹⁰	9,5	F	-	+	-	1	Nefrectomía	Mejoría total
Deridder ¹¹	3	F	-	+	-	1	Nefrectomía	Mejoría total
Chamey ¹²	11	F	-	+	+	2		Mejoría total
Wigginkthuizen ¹³	0,5	M	+	+	+	2		Muerto
	0,5	M	+	+	+	2		Mejoría total
Saleem ¹⁴	0,15	F	+	+	+	2	Prednisolona y azatioprina	Mejoría total
Honjo ⁵	0,09	M	+	+	+	2	Metilprednisolona	Mejoría total
Hegde ³	3,5	F	+	-	+	2		IRC
Yigiter ¹	6	F	-	-	+	1	Nefrectomía	
Caso actual	0.25	F	+	-	+	2		IRC

Tomado y modificado de: Hegde S, Coulthard MG. End stage renal disease due to bilateral renal malakoplakia. Arch Dis Child 2004;89(1):78-9.

documentada histológicamente.^{19,24,29} Típicamente se ha clasificado con base en la extensión del compromiso parenquimatoso renal siendo así, focal o difusa y se calcula que aproximadamente el 90% de los casos corresponden a esta última.^{20,29}

La etiología es incierta pero se han propuesto 6 factores predisponentes: obstrucción urinaria, ITU, anormalidades del metabolismo de los lípidos, obstrucción linfática, alteración de la función de los linfocitos y oclusiones vasculares^{18,21,22,29} La infección y la obstrucción urinaria están involucrados con un aumento en la expresión de MCP-1 (Proteína monocítica quimiotáctica-1) y una disminución del EGF (factor de crecimiento epidérmico) el primero, favorece la quimiotaxis de monocitos que a su vez entran al espacio intersticial y se convierten en una fuente de citoquinas y factores de crecimiento que originan y mantienen la activación

de células residentes y el segundo, es un factor trófico poderoso para las células tubulares, que influye en su proliferación durante la vida fetal e inhibe sus procesos apoptóticos.^{19,29}

El grupo etéreo principalmente afectado obedece a mujeres en edad media pero se ha reportado un creciente número de casos pediátricos.^{18,20,21,25,26,29} La mayoría de las veces es unilateral y los síntomas son inespecíficos, sin embargo con alguna frecuencia puede presentarse fiebre, pérdida de peso, anorexia, malestar, dolor abdominal en los flancos o masa palpable. Los hallazgos de laboratorio comúnmente incluyen anemia normocítica hipocrómica, leucocitosis e incremento de los reactantes de fase aguda. El parcial de orina por su parte puede revelar piuria, hematuria o proteinuria.^{20,23-25,29}

El uro-cultivo positivo se ha reportado en 50 al 70%

Tabla 2. Cuadro comparativo de manifestaciones clínicas en niños entre malocoplaquia y pielonefritis xantulogranulomatosa

Características clínicas

	Malocoplaquia	Pielonefritis antulogranulomatosa
Edad	0-18 años	0-18 años
Género	Femenino	Femenino
Inmunosupresión o malignidad	Puede estar presente	Ausente
Infección tracto urinario recurrente	Frecuente	Frecuente
Obstrucción urinaria	Ausente	Frecuente
Anormalidades del metabolismo de los lípidos	Ausente	Frecuente
Riñones	Uni o bilateral	Frecuente
Fiebre, dolor o masa palpable en dorso	Frecuente	Proceso crónico con áreas de necrosis, abscesos e infiltrado
Diagnóstico histológico	Presencia de grandes macrófagos con citoplasma eosinofílico (células de Von Hanseman) e inclusiones citoplasmáticas (Cuerpos de Michaelis-Gutmann)	Presencia de abundantes histiocitos espumosos con grasas neutras intracitoplasmáticas
Tratamiento	Antibióticos con alta difusión intracelular (fluoroquinolonas, Rifampicina, trimetopim-tsulfametoxazol, gentamicina), agonistas colinérgicos (cloruro de betanecol) Nefrectomía parcial o total	Antibióticos Nefrectomía parcial o total

de los casos, las bacterias más comúnmente aisladas son *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* en un 59 a 95%. Otros gérmenes aislados son *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* y enterococos. Aunque los cultivos de orina pueden ser negativos cuando el paciente es visto por primera vez, los cultivos del tejido renal son frecuentemente positivos para estos patógenos.^{18,20,25,27,28,29}

La apariencia macroscópica de la PXG incluye un aumento del tamaño renal con un engrosamiento capsular, nódulos, necrosis central, dilatación de la pelvis renal con cálculos, detritus o líquido purulento en su interior. Los hallazgos microscópicos incluyen infiltrado inflamatorio celular mixto agudo y crónico con células multinucleadas gigantes y macrófagos cargados de lípidos.^{22,29}

La radiografía del abdomen puede revelar presencia de cálculos del tracto urinario en 70-79% de los pacientes. Los hallazgos típicos de la TAC incluyen aumento global del riñón con áreas redondeadas de baja atenuación reemplazando completamente el parénquima renal. Esto se interpreta como dilatación de cálices o áreas focales de destrucción llenas de pus o detritus ("signo de huella de oso"). La cistouretrografía se requiere no solamente para la evaluación de anomalías congénitas asociadas con el riñón involucrado, sino también para descartar la presencia de anomalías simultáneas del riñón opuesto. La resonancia nuclear magnética no aporta mayores hallazgos radiológicos pero puede ayudar a la planeación del tratamiento quirúrgico. La pielografía intravenosa se utiliza para el diagnóstico ya que muestra no solo la morfología sino la función renal permitiendo observar además la presencia de cálculos coraliformes. Sin embargo, la gamagrafía es mejor en lactantes menores ya que la calidad de imagen de la pielografía no es buena debido a la inmadurez de la función glomerular a esta edad.^{22,23,25,29} Tradicionalmente el tratamiento de elección es la administración de antibióticos seguido de una nefrectomía parcial o total, esta última en especial en casos de compromiso difuso, aunque varios autores recomiendan preservar parte del parénquima renal sobre todo en casos pediátricos.^{23,25,29} Las complicaciones a largo plazo principalmente reportadas corresponden a hipertensión, bacteriuria persistente y amiloidosis renal.^{25,29} Sin embargo, una vez hecho el diagnóstico y la resección quirúrgica el pronóstico es excelente aunado a que el riesgo de recurrencia es prácticamente nulo.^{22,23,29}

CONCLUSIÓN

Una vez puestas en escena estas dos entidades (*Tabla 2*), podemos volver al planteamiento de Yiğiter y concluir que aunque ambas entidades comparten características macro y microscópicas y pueden tener asociación con infecciones urinarias a repetición con o sin obstrucción del tracto urinario, existen otras características propias de cada patología que hacen difícil solaparlas en el tiempo y establecer una descripción secuencial de eventos fisiopatológicos y clínicos encajados en un solo espectro de enfermedad. Por tal motivo, continúa siendo imperiosa la confirmación histopatológica de cada una de las dos entidades en especial, a la hora de orientar la terapia antibiótica más apropiada principalmente en casos en los cuales el deseo es preservar el tejido renal.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Mónica Fernández (Residente Pediatría. Universidad del Rosario, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia).

REFERENCIAS

1. Yiğiter M, İlğici D, Çelik M, Serdar I, Hiçsönmez A. Renal parenchymal malacoplakia: a different stage of xanthogranulomatous pyelonephritis? J Pediatr Surg 2007;24:35-38.
2. Velásquez J, Vélez A, Uribe JF. Malacoplakia en urología: aportación de seis casos y revisión de la literatura. Actas Urol Esp 2006;30(6):610-618.
3. Hegde S, Coulthard MG. End stage renal disease due to bilateral renal malakoplakia. Arch Dis Child 2004;89(1):78-9.
4. Krauel L, García L, Pérez N, Laguna A, Camacho A, Villar P, et al. Urinary and Gastrointestinal Malakoplakia in a 12-Year-Old Girl. Urology 2009;73:87-89.
5. Honjo K, Sato T, Matsuo M, et al. Renal parenchymal malakoplakia in a fourweek-old infant. Clin Nephrol 1997;47:341-344.
6. Püsl T, Weiss M, Hartmann B, Wendler T, Parhofer K, Michaely H. Malacoplakia in a renal transplant recipient. Europ J Inter Med 2006;17:133-135.
7. Sis B, Solez K, Rayner D. A kidney transplant presenting with acute renal failure and mass. Kidney International 2009;75:565-566.
8. Zimina O, Rezun S, Armao D, Braga L, Semelka R. Renal

- malacoplakia: demonstration by MR imaging. Magnetic Resonance Imaging 2002;20:611-614.
9. Ravel R. Megalocystic interstitial nephritis: an entity probably related to malakoplakia. Am J Clin Pathol 1967;47:781-9.
 10. Trillo A, Lorentz WB, Whitley N. Malakoplakia of kidney simulating renal neoplasm. Urology 1977;10:472-7.
 11. Deridder PA, Koff SA, Gikas PW, et al. Renal malakoplakia. J Urol 1977;117:428-32.
 12. Charney EB, Witzleben C, Douglas SD, et al. Medical management of bilateral renal malakoplakia. Arch Dis Child 1985;60:254-6.
 13. Wiggelinkhuizen J, Mills A, Emms M. Bilateral renal malakoplakia in infancy. Child Nephrol Urol 1988;9:101-5.
 14. Saleem M, Milford DV, Raafat F, et al. Renal parenchymal malakoplakia - a case report and review of the literature. Pediatr Nephrol 1993;7:256-8.
 15. Biggar WD, Crawford L, Cardella C, et al. Malakoplakia and immunosuppressive therapy. Reversal of clinical and leukocyte abnormalities after withdrawal of prednisolone and azathiaprine. Am J Pathol 1985;119:5-11.
 16. Pozo Mengual B, Burgos Revilla FJ, Briones Mardones G, Linares Quevedo A, Garcia-Cosio Piqueras M. Malacoplakia vesical con afectación ganglionar y curso agresivo. Actas Urol Esp 2003;27(2):159-163.
 17. Arnesen E, Halvorsen S, Skjorten F. Malacoplakia in a renal transplant, report of a case studied by light and electron microscopy. Scand J Urol Nephrol 1977;11:93-6.
 18. Korkes F, Favoretto R, Bróglia M, Silva C, Castro M, Perez M. Xanthogranulomatous Pyelonephritis: Clinical Experience with 41 Cases. Urology 2008;71:178-180.
 19. Bartola F, Gesualdo L, Niglio F, Gentile O, Penza R, Leggio S, et al. Xanthogranulomatous Pyelonephritis is Associated with Higher Tissue Expression of Monocyte Chemotactic Protein-1. Eur J Pediatr Surg 2007;17:365-369.
 20. Bottalico T, Parks S, Zaslau S, Tarry W. Pediatric Xanthogranulomatous Pyelonephritis Masquerading as Complex Renal Mass. Urology 2007;70:372.e11-372.e12.
 21. Zugor V, Schott G, Labanaris A. Xanthogranulomatous Pyelonephritis in Childhood: A Critical Analysis of 10 Cases and of the Literature. Urology 2007;70:157-160.
 22. Henderickson R, Lutfiyyab L, Frederick M, Furness P, Mengshold S, Bensard D. Xanthogranulomatous pyelonephritis. J Paediatr Surg 2006;41:15-17.
 23. Chen H, Tsai J, Lee H, Chiu N, Sheu J, Shih S, et al. Diffuse xanthogranulomatous pyelonephritis in a child with severe complications. Pediatr Nephrol 2004;19:1408-1412.
 24. Samuel M, Duffy P, Capps S, Mouriquand P, Williams D, Ransley P. Xanthogranulomatous pyelonephritis in childhood. J Pediatr Surg 2001;36:598-601.
 25. Chang J, Chen S, Chin T, Tsai H, Pan CH, Chu Y, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis treated by partial nephrectomy. Pediatr Nephrol 2004;19:1164-1167.
 26. Zia-ul-Miraj M, Cheema M. Xanthogranulomatous Pyelonephritis Presenting as a Pseudotumor in a 2-Month-Old Boy. J Pediatr Surg 2000;35:1256-1258.
 27. Tsai K, Lai M, Shen S, Yang A, Su N, Yee-Yung. Bilateral Xanthogranulomatous Pyelonephritis. J Chin Med Assoc 2008;71(6):310-314.
 28. Quinn F, Dick A, Corbally M, McDermott M, Guiney E. Xanthogranulomatous pyelonephritis in childhood. Arch Dis Child 1999;81:483-486.
 29. Gastelbondo R, Ortiz R, Prada M, Bonilla J, Lozano A, Albornoz S. Pielonefritis Xantogranulomatosa en la infancia: una rara enfermedad en menores de un año, reporte de un caso. Pediatría 2010;43:145-15.

MOLECULAR BIOLOGY OF URINARY TRACT INFECTIONS AND URINARY MALFORMATIONS

Patrick D. Brophy MD^a

ABSTRACT

Urinary tract infections and urinary malformations comprise a vast clinical area that pediatric nephrologists/urologists regularly encounter. The association of urinary tract infections (UTI) and vesicoureteral reflux (VUR) has long been known.¹ The absence of UTI in patients with VUR has also been known.¹ Genetically it is unclear if structural abnormalities alone are the root cause of UTI in VUR or if there is an underlying component of innate immunity that contributes to the risk. While genetic syndromes; such as renal coloboma syndrome (caused by a paired box protein Pax-2 (PAX2) haploinsufficiency) may have associated VUR, a consistent familial genetic abnormality associated VUR has yet to be identified.

Renal abnormalities have demonstrated a significant heterogeneity in terms of underlying genetic abnormalities^{3,4}. Indeed, obstructive uropathy is a leading cause end stage renal disease in children resulting in significant childhood morbidity and costs. However, very little is known about the molecular causes of obstructive uropathy or the molecular correlates for ureteral maldevelopment or renal hypoplasia. These congenital states likely represent abnormalities of conserved pathways that are affected by underlying genetic predisposition and/or environmental interactions. Among the best-described hypotheses for many of these renal abnormalities include those put forth by Mackie and Stephens in the 1970's⁵. Subsequent investigators have lumped these abnormalities under the term congenital abnormalities of the genitourinary tract (CAKUT)⁶. This theory attributes many renal abnormalities to initial aberrant or ectopic ureteric bud formation and guidance. Newer data has provided greater insight into the underlying molecular mechanisms associated with renal abnormalities. This has resulted in additional mechanistic understanding regarding developmental abnormalities of the genitourinary system. The identification of the fundamental c-RET receptor and its ligand glial derived neurotrophic factor (GDNF) as absolute requirements for the initiation of branching morphogenesis has opened our understanding for other receptor ligand interactions controlling renal development^{7,8}.

Additionally critical secreted factors and transcription factors have been identified that have given investigators glimpses into underlying mechanisms of renal hypoplasia, dysplasia and obstructive uropathy⁹. Understanding the genetic and molecular control of urinary tract development is critical in making an impact on these disease states.

The following review will provide embryologic basis for renal development, review key historical experimental data and theories, and provide data on some of the more important recent papers that implicate specific genetic pathways and mechanisms as being critical to proper enhance abnormal renal development and VUR.

^a Associate Professor and Director
Pediatric Nephrology, Dialysis & Transplantation
University of Iowa Children's Hospital
Carver College of Medicine
University of Iowa
Iowa City, IA, USA

Contact:
Patrick D Brophy MD. University of Iowa
1269A-CBRB
285 Newton Rd. Iowa City, IA, USA
Patrick-brophy@uiowa.edu
Ph: 1-319-384-3090
Fax: 1-319-384-3050

INTRODUCTION

Urinary tract abnormalities comprise a complex of malformations including some of the most common birth defects in humans. In many cases these defects are due to improperly positioned or malformed ureters and malformed kidneys (hypoplasia or dysplasia). From a clinical prerogative these issues have significance. They lead to a significant amount of morbidity and mortality in our population. This may take the form of chronic reflux and recurrent UTI, with the potential for development of reflux nephropathy manifesting as hypertension, proteinuria and end stage renal failure¹⁰. Patients with end stage renal failure require ongoing support in the form of dialytic therapies and ultimately transplantation.

URINARY TRACT INFECTIONS AND CAKUT

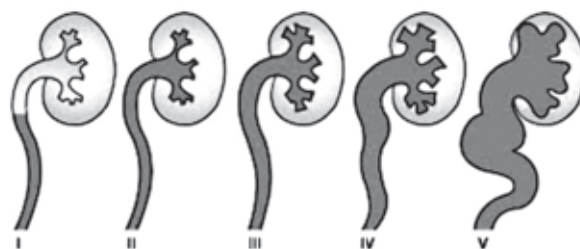
From a molecular biology point of view UTI can arise in a variety of circumstances. In the neonatal period most of these are blood borne and can certainly lead to significant morbidity and mortality if not treated promptly. As children age the type of organism infecting individuals also changes and most of the UTI seen in older children are from a urinary source rather than a blood borne source¹¹. There are a variety of reasons that make humans susceptible to urinary tract infections including our underlying genetics. Those individuals with blood type P:negative antigens are more susceptible UTI as pili on certain bacteria allow them to migrate up the urinary tract¹². Indeed the presence of differential innate immunity genetics among humans likely imparts a variable risk factor for UTI development on each of us regardless of any structural abnormalities we may have with our urinary systems. The bulk of complicated urinary tract infections arise in individuals with some form of congenital abnormality of the genitourinary tract. Many of these abnormalities may be associated with misdirected ureters. These include upper ureteric abnormalities which include; bifid ureters, ureteropelvic junction obstruction and duplicated systems; the mid ureteric abnormalities which include; hydroureter and also ureteropelvic junction obstruction and the lower ureteric abnormalities including; VUR, megaureter, and ureteroceles collectively known as obstructive phenomenon. Perhaps of these,

VUR has been investigated the most. A variety of different staging systems have been developed for VUR and these are shown in *Figure 1*.¹³

NORMAL RENAL DEVELOPMENT

In order to have a better comprehension of how these congenital abnormalities exist one must return to the embryologic foundations of mammalian renal embryonic development. The development of the kidney and ureteric system is a predestined pattern that is spatially and temporarily regulated. In the mammalian system there are three successive stages of renal development. The initial stage begins with the pronephros and this is the vestigial group of tubules that initially develop and then subsequently disappear. The mesonephros, which is the intermediate kidney develops and this tubular structure does allow some urine formation in humans at approximately six weeks of age. These tubules in general disappear (although some do maintain involvement in the genito-urinary system in the definitive adult) and subsequently the metanephric mesenchyme or the kidney proper develops. The metanephric mesenchyme becomes a proper kidney through an interaction with the Nephric or Wolffian duct. Through a reciproca-

Figure 1



Grade 1: Reflux into non-dilated ureter.

Grade 2: Reflux into renal pelvis and calyces without dilatation.

Grade 3: Reflux into mildly dilates ureters, pelvis and calyces.

Grade 4: Reflux into slightly tortuous dilated ureter, moderate dilatation of pelvis and blunting of calyces.

Grade 5: Reflux into severely dilated, tortuous ureter with grossly dilated pelvis and calyces.

Adapted from¹³ with permission.

lly inductive pattern the nephric duct gives rise to the ureteric bud in response to a secreted signal from the group of cells known as the metanephric mesenchyme. In response to this gradient a group of cells migrate from the nephric duct in the form of a ureteric bud and induce the mesenchyme. This reciprocal induction occurs on a repetitive basis and the kidney forms through an arborization process from the medulla out towards the cortex⁹. In this case the medulla is the most vestigial part of the adult kidney whereas the cortex is the newest part. In humans this process continues until the fetus is 36 weeks gestational age. On a more focal level the nephric duct cells sense local concentrations of glial-derived neurotrophic factor (GDNF), which is the ligand for the c-RET tyrosine kinase receptor expressed on the nephric duct cells. Cells closest to the source of the GDNF extend processes and migrate towards the mesenchyme^{9,14}. As the ureteric bud induces the metanephric mesenchyme, GDNF is repressed in the newly formed epithelia but persists in the peripheral mesenchyme. The GDNF ligand interestingly enough does possess the capability of enhancing expression of the c-RET receptor as part of a positive feedback loop^{14,15}.

Some of the important molecular machinery responsible for these complex developmental patterns have been identified. GDNF is a member of the TGF beta super family. It is a secreted glycosylated 211 amino acid protein that undergoes extensive post-translational modification. This ligand is secreted by the metanephric mesenchyme and sets up the chemical gradient for the GFR alpha-1 RET binding receptor on the advancing ureteric bud. Of note GDNF is also found expressed in the central nervous system as well as the GI tract. GDNF is up regulated in the non-induced mesenchyme in part by Pax2. The c-RET receptor tyrosine kinase is expressed on the advancing ureteric bud. It functions in conjunction with the GFR alpha-1 (or GPI linked co receptor) for binding of its primary ligand GDNF⁹. After this binding occurs a phosphorylation cascade is activated for secondary messenger system that ultimately leads to the cell mass (ureteric bud) migration. Abnormalities of this receptor have been associated with malignancy development as well as metastatic disease and also in Hirschsprung's Disease. Both GDNF and RET are under the control at some level by Pax-2. Pax-2 marks the metanephric mesenchyme prior to induction. It has been shown in animals homozygous for the RET mutation that Pax-2 is present in the mesenchyme even though no induction is occurring in this

animal set¹⁶. In the mouse at embryonic day eight and a half, Pax-2 is detectible in the intermediate mesoderm. By embryonic day eight and a half Pax-2 and RET are detectible in the nephric duct. By embryonic day ten Pax-2 is detectible in the metanephric mesenchyme. By embryonic day 11 to 11 ½ RET is localized to the ureteric bud in response to the GDNF chemo attraction gradient and the ureteric bud begins to induce the metanephric mesenchyme and begins to branch. This process continues until most pups are born at around embryonic day 18 ½ to 19 ½. Previous studies have demonstrated that in mice that have had GDNF knocked out (despite having Pax-2 expression in the metanephric mesenchyme) no gradient is set up and therefore no induction occurs and no renal development occurs. Interestingly enough exogenously administered GDNF can rescue the nephric duct indicating that the nephric duct in these mice is still viable. In the same fashion the c-RET knockout mouse does not possess the capability of undergoing renal development as there is no receptor present on the nephric duct to respond to the GDNF gradient. Of note, this metanephric mesenchyme still maintains responsiveness as spinal cord can cause the metanephric mesenchyme to respond. In the Pax-2 knockout mouse, however, both the GDNF gradient and the c-RET are gone. No renal induction occurs and these mice are unable to be rescued with either wild-type metanephric mesenchyme or spinal cord.^{9,16,17} While these are some of the important players in the initiation and maintenance of proper kidney and ureteric development there certainly are others that have been demonstrated in literature. (*Figure 2*)

MALDEVELOPMENT OF THE URINARY TRACT

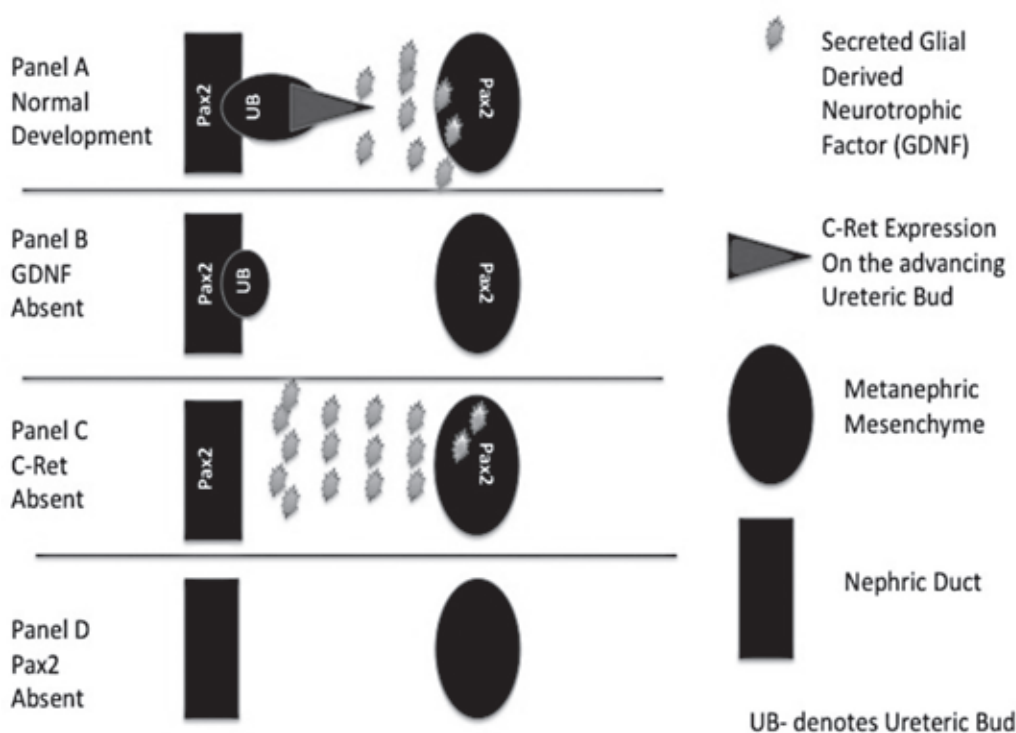
In order to unify some of the processes that result in congenital abnormalities of the genitourinary tract Mackie and Stephens in 1975 put forth a hypothesis.⁵ This hypothesis set out to encompass a variety of different abnormalities of the genitourinary tract including duplicated kidneys as well as ureters, reflux and a variety of different other abnormalities within this spectrum (*Figure 3*). In their proposal Mackie and Stephens suggest that since the interaction between the bud and the metanephric mesenchyme is critical for the ontogeny of both ureter and metanephros that normal interactions can result in various forms of CAKUT and these inclu-

de such problems as vesicoureteral reflux, hypodysplasia and obstruction. They base most of their premises on the abnormal migration of the normal ureteric bud. In this setting the orifice of the ureter in the bladder and that of the vas deferens in the normal mature animals are located in the corner of the hemitrigone and result from the migration and incorporation of the terminal segment of the Wolffian or nephric duct into the urogenital sinus. Ultimately this forms the hemitrigone of the developing bladder. Any budding abnormalities either pre or post this initial site can result in abnormally placed distal ureters which can result in duplicated systems as well as significant hydronephrosis. This theory was also known as the Weigert-Meyer Principle or law.¹⁸ According to the Weigert-Meyer principal, in the duplex kidney ureter system the upper kidney mass drains into the orifice within the bladder lower than the orifice to which the lower kidney mass drains. The

Mackie-Stephens relationship dictates that if a duplex kidney ureter system carries both histologically normal and dysplastic renal masses the normal tissue drains into the bladder at a normal site whereas the dysplastic tissue drains in at an aberrant site.

There has been support in the literature for these premises. Ichikawa's group demonstrated some seminal work using bone morphogenetic protein 4.¹⁹ They demonstrated quite nicely that BMP4 antagonizes the function of GDNF from the metanephric mesenchyme that would otherwise induce budding from the Wolffian duct. Since BMP4 is normally diffusely expressed in the intermediate mesoderm cells surrounding the nephric duct except for a highly localized spot for the initial ureteral budding it is responsible for helping the bud with guidance towards the GDNF gradient. In that it is thought that BMP serves as an inhibitory factor for GDNF RET signaling along the stock of the bran-

Figura 2.



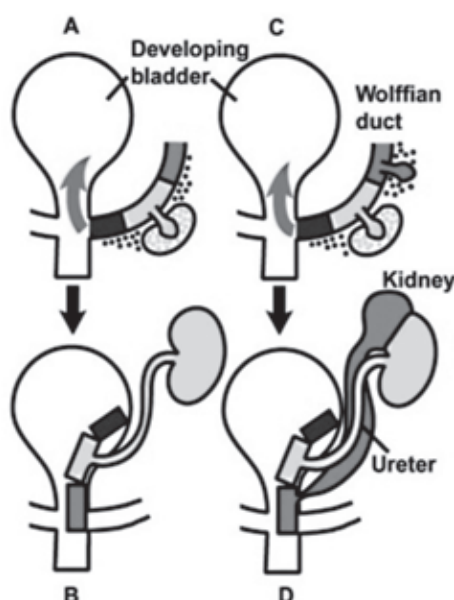
ching ureters. Overall this limits the site of ureter bud formation. Deficiencies in this allow for ectopic buds to form (*Figure 4*). Indeed other lines of developmental evidence help support Mackie and Stephens hypothesis. Kume et al in 2000²⁰ demonstrated that repression of anterior GDNF expression in the developing genitourinary tract is regulated by the forkhead transcription factors *Foxc1* and *Foxc2*. In deletional mutants they nicely demonstrated the appearance of ectopic buds off of the nephric duct during development. *Foxc1* null mice demonstrated both kidney and ureteric abnormalities in the form of hydroureters, duplicated kidneys and duplicated ureters. Brophy et al demonstrated that in wild type mice, the presence of exogenous GDNF soaked beads in renal explant tissue can also result in ectopic ureteric bud formation. Indeed several other investigators have demonstrated regulation of guidance of the ureteric bud through a variety of different me-

chanisms including the Slit/Robo²¹ interaction as well as the previously discussed lines of evidence.

An overview ontogenic of CAKUT has been put forth and this encompasses a variety of different hypotheses. It may be that a single gene defect can underlie many abnormalities and therefore be very potent. The loss of function mutation of a single gene can produce multiple anomalies due to multiple biological actions on the morphogenesis of the three tissues of the excretory system. That is you can see it manifested in the uretero-vesical junction, the ureter and the kidney itself. These defects may also be due to the multi-potentiality of the initial ectopic budding to produce three clinical entities. That is ectopic-ureteral-orifices, anomalies of the ureters and hypodysplastic kidneys as previously postulated by Mackie and Stephens (*Figure 3*).

While Mackie and Stephens hypothesis has demonstrated support in the scientific literature and the

Figure 3. The Weigert-Meyer and Mackie-Stephens roles

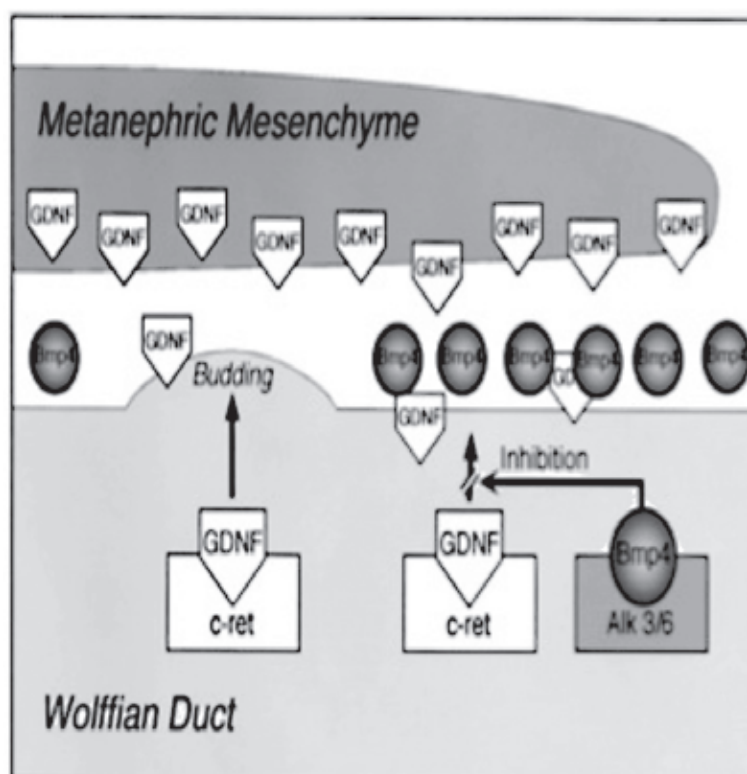


According to the Weigert-Meyer principle, in the duplex kidney/ureter system, the upper kidney mass drains into the orifice within the bladder at a site (site c) lower than the orifice (site b) to which the lower kidney mass drains. The Mackie-Stephens' relationship dictates that, if a duplex kidney/ureter system carries both histologically normal and a dysplastic renal masses, the normal tissue drains into the bladder at a normal site (site b), whereas the dysplastic tissue drains at an aberrant site (site c).

theoretical premise stood for almost 30 years more recently Bateria et al^{22, 23} started investigating some of the potential mechanisms underlying ureteral maldevelopment. In 2001²² these investigators noted that Vitamin A or retinoic acid deficiency was associated with renal abnormalities. They produced a retinoic acid receptor knockout mouse that demonstrated a reduction in ureteric bud branching and decreased RET expression. These animals could be rescued by restoring RET expression. They proposed the development of a new reciprocal loop between stromal mesenchyme and ureteric bud epithelium in the form of a Vitamin A RET loop control. They proposed that Vitamin A signaling induces expression of an as of yet unknown

gene whose product is subsequently excreted by stromal cells and acts on ureteric bud epithelial cells thereby inducing RET expression. Reciprocally RET signaling is required for generating secreted ureteric bud signals important for patterning stromal mesenchyme, nephron differentiation and ureteric bud branching. They also provide an alternate model demonstrating metanephric mesenchyme functioning as an intermediate cell type. In this setting Vitamin A signaling induces an unknown gene in stromal cells. This gene first acts on the metanephric mesenchyme and the metanephric mesenchyme generates signals inducing RET expression in ureteric bud cells. RET dependent signals are required in the ureteric bud for branching, nephron differentiation and

Figura 4. Ureteral Budding control by BMP4



Bmp4 antagonize the function of GDNF from the metanephric blastema that would otherwise induce the budding from the Wolffian duct. Moreover, normally, Bmp4 is diffusely expressed in the mesenchymal cells surrounding the Wolffian duct except for the highly localized spot for the initial ureteral budding.

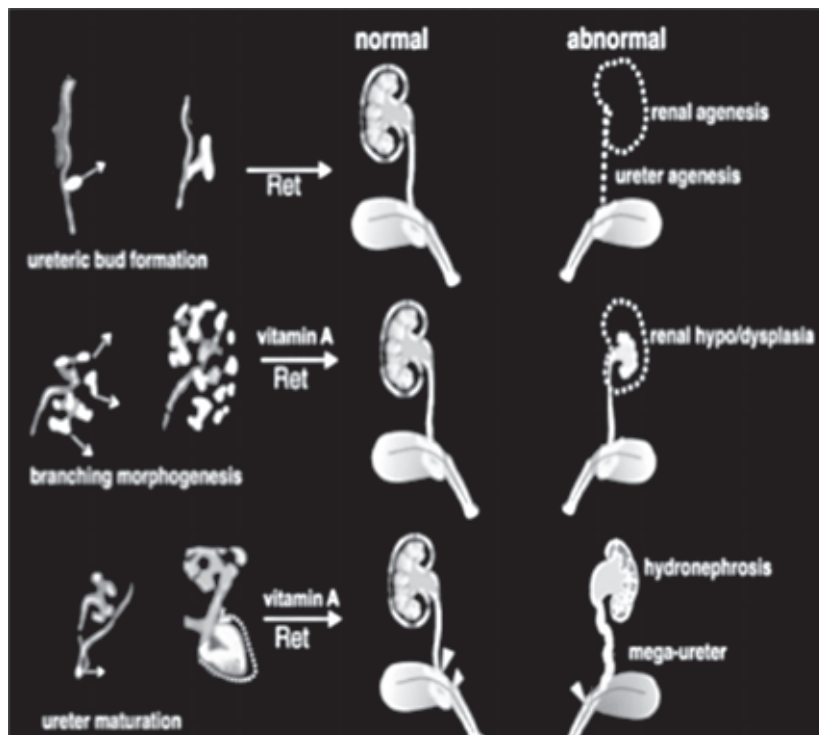
Therefore, it is thought that Bmp4 serves as an inhibitory factor for GDNF-ret signaling along the stalk of the branching ureters, thereby limiting the site of ureteral bud formation. Adapted from ¹⁹ with permission.

stromal cell patterning (*Figure 5*). These investigators have made some seminal contributions in their proposed mechanism of lower ureter development as well.

Unlike previous models Bateria et. al. have demonstrated developmentally through the use of lacZ and GFP reporter animals that the common nephric duct (CND) does not differentiate into the bladder trigone. Utilizing whole-mount urogenital tract from HoxB7-cre R26R-lacZ embryos stained for LacZ activity in mice, they noted that at embryonic day E13 the ureter is still joined to the Wolffian duct through the CND. By E14 the ureter has separated from the Wolffian duct and by E18 the ureter and Wolffian duct derivatives are still lacZ positive but there are few

lacZ expressing cells in the trigone. Vibratome sections of the HoxB7-cre R26R-lacZ embryos demonstrated that at embryonic day 13 lacZ expression is still visible on the nephric duct which persists between the ureter joined to the bladder and the Wolffian duct joined to the urethra. By embryonic day 14 lacZ expression seems to be reduced in the CND but remains strong in the ureter and Wolffian duct. By embryonic day 18 lacZ expression is absent in the trigone but robust in the Wolffian duct and ureter. Indeed they propose that the urogenital sinus generates a source of signals that control CND apoptosis. In so doing they propose a new model for distal ureter placement. In STAGE 1: the CND is joined to both the Wolffian duct, the

Figure 5. Effect of Vitamin and Ret signaling on development of pleiotropic urogenital Malformations.



To the right- three processes requiring Ret and Vitamin A with normal and abnormal phenotypic outcomes when disruption of Vitamin A/Ret signaling occurs.

Top: Ureteric bud formation

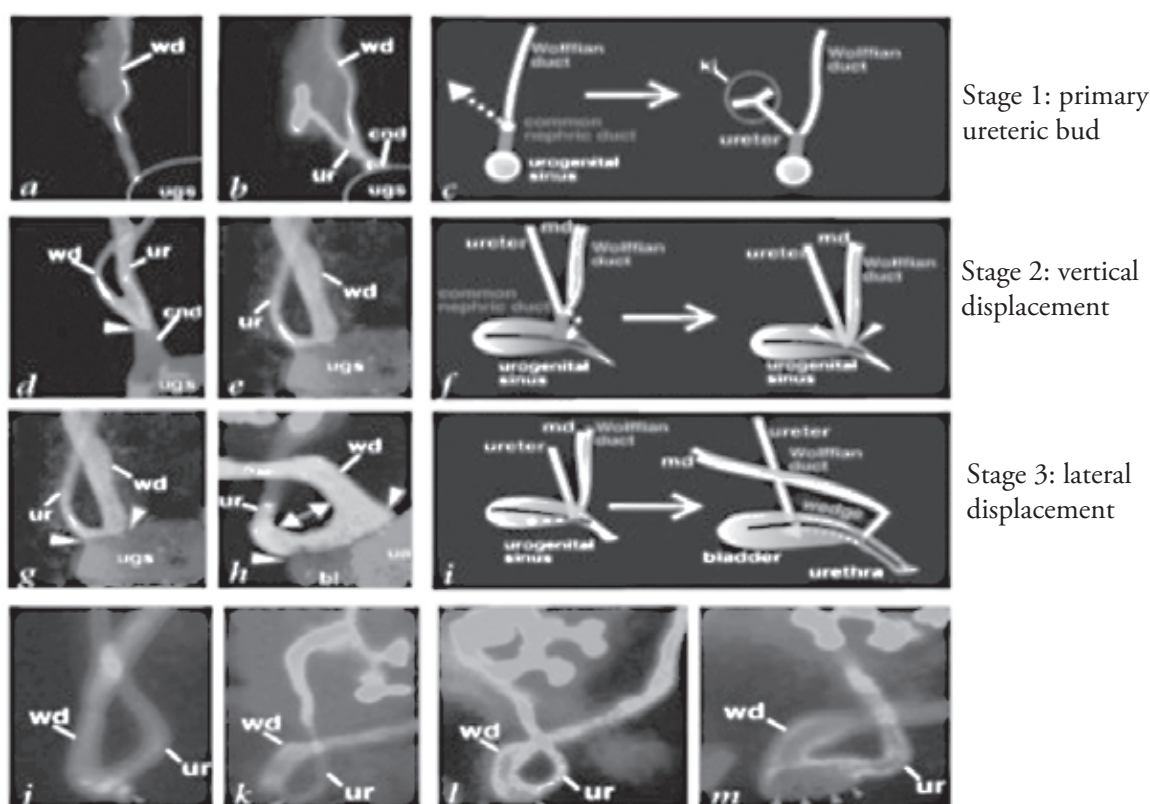
Middle: Branching Morphogenesis

Bottom: Ureteric maturation

budding ureter and the urogenital sinus. The whole system undergoes subsequent vertical displacement, which is known as STAGE 2. At this particular stage the CND undergoes apoptosis allowing the ureter and Wolffian duct to separate. This leads to STAGE 3 or lateral displacement whereby the Wolffian duct or Müllerian duct are attached to the urethra while the ureter migrates cephalically and becomes positioned at the trigone of the bladder (*Figure 6*). In this model one can demonstrate how pleiotrophic urogenital malformations can be linked to disruption of Vitamin A and RET signaling. Under normal circumstances the ureteric bud forms under the auspice of RET, GDNF, Pax2

and Vitamin A signaling and you have proper positioning of the distal ureter. Disruption of the processes at this time could potentially lead to renal dysplasia, renal agenesis and/or ureter agenesis. As renal development occurs and the lower urinary tract is formed abnormalities of ureter maturation under the auspice of Vitamin A and RET signaling could lead to malplacement of the ureter leading to megaureter, duplicated systems and/or reflux. Indeed Bateria et al in 2005²⁴ demonstrated that apoptosis induced by Vitamin A signaling is critical for connecting the ureters to the bladder in terms of the CND. Recently these investigators have gone further and demonstrated that the bladder trigone development

Figure 6. Model for Distal Ureteric Placement



Stage 1: The Common Nephric Duct (CND) is joined to both the Wolffian duct (Wd), the budding ureter (ur) and the urogenital sinus (ugs). The whole system undergoes subsequent vertical displacement, which is known as STAGE 2. At this particular stage the CND undergoes apoptosis allowing the ureter and Wolffian duct to separate. This leads to STAGE 3 or lateral displacement whereby the Wolffian duct or Müllerian duct are attached to the urethra (ua) while the ureter migrates cephalically and becomes positioned at the trigone of the bladder (bl)

is really responsible for the anti-reflux mechanism present in humans. In this investigation Viana et al²⁵ proposed that since the urinary tract is an outflow system that conducts urine from the kidneys to the bladder via the ureters that propel urine to the bladder via peristalsis, disruption of this process can lead to reflux. Once in the bladder, the ureter valve (a mechanism that is poorly understood) prevents backflow of urine to the kidneys that can cause severe damage and induce end stage renal disease. The upper and lower urinary tract compartments form independently connecting at mid gestation when the ureters move from their primary insertion site and the Wolffian ducts to the trigone, a muscular structure comprising the bladder floor just above the urethra. Precise connection between the ureters and trigone is crucial for proper function of the ureter valve mechanisms. The developmental events underlying these connections are poorly understood. Previously established models have suggested the trigone develops independently of the bladder from the ureters, Wolffian ducts or a combination of both. These models have not been tested experimentally. These investigators used a cre-lox free combination Vsystem in lineage studies in mice and found unexpectedly that the trigone is formed mostly from bladder smooth muscle with a more minor contribution from the ureter and that trigone formation depends at least in part on intercollation of ureteral and bladder muscle. Through these studies it is suggested that urinary tract development occurs differently than previously thought providing new insight into the mechanisms underlying normal and abnormal development particularly in the realm of vesicoureteral reflux. From an application of human point of view recently it has been demonstrated that disruption of Robo2 is associated with urinary tract anomalies and confers the risk of vesicoureteral reflux on patients. Thereby suggesting that the Robo/Slit mechanism also has some inhibitory control on placement of the guidance of the common nephric duct to its final place in the trigone of the bladder.²⁶

SUMMARY

Clearly vesicoureteral reflux and the genetic abnormalities of the genitourinary system result from complex developmental relationships. While Stephen and Mackie are owed a great indebtedness for their

initial observations into the development of the genitourinary system more recent developments by Baterina et al have provided a unique set of guiding principals and insight into the development of the genitourinary system particularly with respect to the development of vesicoureteral reflux. This new model of ureteric placement in the bladder appears to be a Vitamin A dependent process. Clearly with these developments newer theories of vesicoureteral reflux likely depends on both environmental and genetic interplay. Over the next five to ten years it is likely that our understanding of these processes both normal and abnormal will greatly increase through the continued support of this type of excellent and insightful research.

REFERENCES

1. Chandra M. Reflux nephropathy, urinary tract infection, and voiding disorders. *Curr Opin Pediatr*. 1995 Apr;7(2):164-70.
2. Dressler GR, Woolf AS. Pax2 in development and renal disease. *Int J Dev Biol*. 1999;43(5):463-8.
3. Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010 Aug 27.
4. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Semin Nephrol*. 2010 Jul;30(4):374-86.
5. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol*. 1975 Aug;114(2):274-80.
6. Pope JC 4th, Brock JW 3rd, Adams MC, Stephens FD, Ichikawa I. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Sep;10(9):2018-28.
7. Costantini F. GDNF/Ret signaling and renal branching morphogenesis: From mesenchymal signals to epithelial cell behaviors. *Organogenesis*. 2010 Oct-Dec;6(4):252-62.
8. Costantini F, Shakya R. GDNF/Ret signaling and the development of the kidney. *Bioessays*. 2006 Feb;28(2):117-27.
9. Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2006;22:509-29. Review.
10. Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. *Adv Urol*. 2008:508949.
11. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Niko-lakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. 2006 Aug;21(8):1131-7.
12. Jantausch BA, Criss VR, O'Donnell R, Wiedermann BL, Majd M, Rushton HG, Shirey RS, Luban NL. Association of Lewis blood group phenotypes with urinary tract infection in children. *J Pediatr*. 1994 Jun;124(6):863-8.

13. LEVITT SB. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981 67: 392–400.
14. Clarke JC, Patel SR, Raymond RM Jr, Andrew S, Robinson BG, Dressler GR, Brophy PD. Regulation of c-Ret in the developing kidney is responsive to Pax2 gene dosage. *Hum Mol Genet*. 2006 Dec 1;15(23):3420-8.
15. Pepicelli CV, Kispert A, Rowitch DH, McMahon AP. GDNF induces branching and increased cell proliferation in the ureter of the mouse. *Dev Biol*. 1997 Dec 1;192(1):193-8.
16. Brophy PD, Ostrom L, Lang KM, Dressler GR. Regulation of ureteric bud outgrowth by Pax2-dependent activation of the glial derived neurotrophic factor gene. *Development*. 2001 Dec;128(23):4747-56.
17. Rozen EJ, Schmidt H, Dolcet X, Basson MA, Jain S, Encinas M. Loss of Sprouty1 rescues renal agenesis caused by Ret mutation. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):255-9.
18. Weiss JP. Embryogenesis of ureteral anomalies: a unifying theory. *Aust N Z J Surg*. 1988 Aug;58(8):631-8.
19. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, Hogan BL, Ichikawa I. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest*. 2000 Apr;105(7):863-73.
20. Kume T, Deng K, Hogan BL. Murine forkhead/winged helix genes *Foxc1* (*Mf1*) and *Foxc2* (*Mfh1*) are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract. *Development*. 2000 Apr;127(7):1387-95.
21. Piper M, Georgas K, Yamada T, Little M. Expression of the vertebrate Slit gene family and their putative receptors, the Robo genes, in the developing murine kidney. *Mech Dev*. 2000 Jun;94(1-2):213-7.
22. Batourina E, Gim S, Bello N, Shy M, Clagett-Dame M, Srinivas S, Costantini F, Mendelsohn C. Vitamin A controls epithelial/mesenchymal interactions through Ret expression. *Nat Genet*. 2001 Jan;27(1):74-8.
23. Batourina E, Choi C, Paragas N, Bello N, Hensle T, Costantini FD, Schuchardt A, Bacallao RL, Mendelsohn CL. Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodeling mediated by vitamin A and Ret. *Nat Genet*. 2002 Sep;32(1):109-15.
24. Batourina E, Tsai S, Lambert S, Sprengle P, Viana R, Dutta S, Hensle T, Wang F, Niederreither K, McMahon AP, Carroll TJ, Mendelsohn CL. Apoptosis induced by vitamin A signaling is crucial for connecting the ureters to the bladder. *Nat Genet*. 2005 Oct;37(10):1082-9.
25. Viana R, Batourina E, Huang H, Dressler GR, Kobayashi A, Behringer RR, Shapiro E, Hensle T, Lambert S, Mendelsohn C. The development of the bladder trigone, the center of the anti-reflux mechanism. *Development*. 2007 Oct;134(20):3763-9.
26. Lu W, van Eerde AM, Fan X, Quintero-Rivera F, Kulkarni S, Ferguson H, Kim HG, Fan Y, Xi Q, Li QG, Sanlaville D, Andrews W, Sundaresan V, Bi W, Yan J, Giltay JC, Wijmenga C, de Jong TP, Feather SA, Woolf AS, Rao Y, Lupski JR, Eccles MR, Quade BJ, Gusella JF, Morton CC, Maas RL. Disruption of *ROBO2* is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am J Hum Genet*. 2007 Apr;80(4):616-32.

NEFROLOGIA PRÁCTICA

Dra. Claudia E Exeni^a

Consejos para los pacientes

USO DEL ENALAPRIL

¿Para qué se indica este medicamento?

El *Enalapril* lo usamos solo o en combinación con otros medicamentos para tratar de disminuir el trabajo del riñón y/o controlar la presión arterial. Pertenecce a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

El *Enalapril* controla la sobrecarga de trabajo del riñón, pero no lo cura, sino que lo protege de futuros daños.

¿Qué dieta especial debo seguir mientras tomo este medicamento?

La dieta con bajo contenido de sal y/o control de proteínas, debe cumplirse estrictamente.

Consulte con su médico antes de usar sustitutos de la sal que contengan potasio.

¿Qué tengo que hacer si me olvido de tomar una dosis?

Tome la dosis que olvidó tan pronto como lo recuerde, sin embargo, si es hora para la siguiente, salteese aquella que no tomó y siga con la dosificación regular.

No tome una dosis doble.

¿Cuáles son los efectos secundarios que podría provocar este medicamento?

Informe si se presenta cualquiera de estos síntomas:

- Tos.
- Mareos.
- Erupciones en la piel.
- Debilidad.
- Desmayos.

¿Cómo debo almacenar este medicamento?

Si la pastilla se fracciona, la parte restante debe volver a colocarse en el envase original bien cerrado y fuera del alcance de la luz, a temperatura ambiente y lejos del calor excesivo y la humedad.

¿Qué otra información de importancia debería saber?

Cumpla con todas las citas con su médico y con los exámenes de laboratorio para determinar la respuesta al medicamento.

¿Cómo debe usarse este medicamento?

El ENALAPRIL viene envasado en forma de comprimidos para tomar por vía oral. Se toma una o dos veces por día con o sin alimentos. Para recordar de tomar el medicamento, hágalo siempre a la misma hora. Uselo exactamente como se indica. Se comenzará con una dosis baja y la aumentaremos de acuerdo a la respuesta. Si debe fraccionarse, utilizar formas comerciales que se presenten en forma ranurada.

¿Cuáles son las precauciones especiales que debo seguir?

Antes de comenzar a tomar ENALAPRIL:

- Infórmenos si el paciente es alérgico al *Enalapril*, o a otros medicamentos.

^a. Departamento de Nefrología, Hospital de Niños de San Justo.

- Infórmenos si el paciente tiene planes de quedar embarazada o si está amamantando.

El *Enalapril* está totalmente contraindicado durante todos los trimestres del embarazo ya que puede causar graves daños renales sobre el feto (oligohidramnios, anuria neonatal y muerte fetal por insuficiencia renal), deformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento intrauterino, hipotensión neonatal grave e hipoplasia pulmonar.

- Si va a ser sometido a cualquier cirugía, incluyendo la dental, avísele al doctor o dentista que está tomando *Enalapril*.
- La diarrea, los vómitos, el no beber suficiente líquido, y transpirar mucho pueden causar una disminución en la presión arterial y provocar mareos y desmayos.
Si presenta vómitos o diarrea suspenda el *Enalapril* y consulte.