



"É impossível compreender seu tempo para quem ignora todo o passado. Ser uma pessoa contemporânea é também ter consciência das heranças, consentidas ou contestadas".

(René Remond. in Bittencourt, C. Ensino da História. Fundamentos e métodos. São Paulo: Cortez. 2004. p. 155.)

Memórias

A VIDA DO DR. ALFREDO HOESS NA VILA ITOUPAVA



Hellmuth Danker

> Presidente do Conselho do Hospital Misericórdia

Corria o ano de 1916 quando o Sr. Max Haufe veio para Itoupava Rega Baixa, hoje Vila Itoupava e aqui instalou a primeira farmácia.

O Sr. Haufe era chamado para todos os lugares e não tinha mais sossego; assim, resolveu escrever uma carta ao seu amigo o Dr. Alfredo Hoess na Alemanha, convidando-o para vir para o Brasil especificamente para a Itoupava Rega Baixa.

O Dr. Hoess aceitou e veio ao Brasil em 1921 com a esposa e a filha Lory; trouxe a mudança até o Porto de São Francisco do Sul, depois de trem até Jaraguá do Sul e de carroça fez o restante do caminho até, finalmente, chegar a Itoupava Rega Baixa.

O Sr. Max Haufe preparou a estrebaria para um consultório e uma pequena sala de operações e com isto, tornou-se um figura grandemente admirada nas Itoupavas.

O Sr. Haufe reuniu as lideranças do local para discutir,

como assunto principal, a construção de um Hospital, que foi inaugurado em 1923.

Sr. Hoess trabalhou neste Hospital até aproximadamente 1931, quando as Irmãs do Hospital Santa Isabel o convenceram a trabalhar com elas.

Ali permanecendo até sua aposentadoria.

No período que trabalhou no Santa Isabel, todas as sextas-feiras vinha para sua casa localizada na Itoupava Rega Baixa, onde ficava até domingo à tarde.

No ano de 1965 o Dr. Alfredo Hoess faleceu em sua residência.

Escrito por: Sr. Hellmuth Danker, há cinquenta e um anos exercendo a Presidência do Conselho do Hospital Misericórdia.

Hellmuth Danker

R. Franz Danker 20

89095 605 - Vila Itoupava – Blumenau/SC

Tel.: (47) 3378-1227

OPÇÃO TERAPÊUTICA EM ANGIOMIOLIPOMA RENAL



Dr. Humberto Rebello Narciso

> Clínica Médica

> Medicina dos Transplantes (Equipe Multidisciplinar)

> Nefrologia

INTRODUÇÃO

O objetivo da apresentação do caso é mostrar que angioliomas renais, mais frequentemente achados incidentais e assintomáticos, podem apresentar-se com quadro grave e de decisão terapêutica difícil.

Os Angiomioliomas são tumores benignos, hamartomas, que incidem nos rins entre 0,3 a 3%.¹ Angioliomas podem ocorrer em outros órgãos como fígado (5 a 10% de todos os casos), bem como no útero, retroperitônio, mediastino, cavidade nasofaríngea, mucosa bucal, pênis, vagina, parede abdominal, medula espinal e pele.¹

Estes tumores são compostos de diferentes tipos de tecido conjuntivo, como vasos sanguíneos, músculos e gordura, sendo a

presença desta última o que os caracteriza.

Podem ocorrer como patologia isolada, ou se manifestam em pacientes portadores de Esclerose Tuberosa; 20% dos pacientes com Angiomiolioma apresentam esta condição nosológica^{2,3} e 80% de seus portadores tem Angiomiolioma.^{3,4}

O ultrassom sugere o diagnóstico de Angiolioma, mas é necessária a diferenciação com carcinoma de célula renal que é feito somente com Tomografia Computadorizada, com a evidência de gordura na imagem tumoral. A Ressonância Magnética não acrescenta dados ao diagnóstico, quando não há o achado de gordura.^{1,5}

Angioliomas são tumores de crescimento lento e são associados com ativação constitutiva dos mTor.⁴

APRESENTAÇÃO DO CASO

DS, feminino, branca, casada, 61 anos e 8 meses, residente em Blumenau, Gesta – Para – III, antecedentes profissionais como auxiliar de enfermagem e costureira fabril.

Em acompanhamento na Nefrologia desde 2005 por episódios de infecções urinárias de repetição. Em 21/11/2009 foi internada por dor abdominal e choque hipovolêmico, quando a Tomografia Computadorizada de Abdome mostrou hematoma retroperitoneal; tinha história de internações em junho e outubro do mesmo ano por dor abdominal.

Em maio de 2010 foi enviada ao Cirurgião Vascular por apresentar imagem na Tomografia Computadorizada compatível com pequeno aneurisma dissecante de artéria ilíaca comum direita. A decisão do Cirurgião Vascular foi de seguimento semestral.

Voltou a ter episódio de hemorragia em angiolioma do rim direito em abril de 2012, permanecendo hospitalizada por seis dias; em outubro de 2012 teve nova hemorragia e foi submetida à embolização de malformação vascular no rim direito.

Em abril de 2013, a Tomografia voltou a mostrar hemorragia nos angioliomas, agora com sangramento nos dois rins. A urocultura na época foi negativa. Baseado em artigo da revista "The Lancet"³, decidi-se tentar um medicamento inibidor seletivo da mTor. Na época o "mTor" usado nos pacientes transplantados era o "Sirolimo" (Rapamicina), usado até agosto de 2014 quando se passou a usar Everolimo (Certican®). A dose inicial de Sirolimo foi de 1 mg ao dia, e posteriormente aumentado para 2 mg ao dia, em dose única diária; quando trocado para Everolimo a dose foi de 2 mg por dose, em duas tomadas diárias. O objetivo do nível sérico era 4 a 6 ng/mL, mas os níveis séricos ficaram em torno 3,3 ng/mL e como o quadro clínico manteve-se estável, a dose do medicamento não foi aumentada.

Outros medicamentos em uso: anti-hipertensivos (Atenolol e posteriormente, Propranolol - troca foi determinada por queixa de cefaleia); usando ainda Sinvastatina, Bromazepam, Fluconazol (onícomiose) e colírio para glaucoma à base de Timolol com Latanoprost.

Exames laboratoriais recentes em 18/04/2016

Ácido úrico	3,3 mg/dL	Potássio	4,0 mEq/L
Creatinina	0,69 mg/dL	Fosfatase alcalina	70
TFGe	91,93 ml/min	TSH	0,69
Hematócrito	41%	Cálcio	8,5 mg/dL
Hemoglobina	13	Urocultura	Negativa
Leucócitos	3.290/mm ³	Relação prot/creat	50,1 mg/g
Plaquetas	244 mil/mm ³	25(OH)Vitamina D	27,8
Sódio	138 mEq/L	Everolimo sérico	3,1 ng/mL

PRECISÃO PARA
O MÉDICO,



TRANQUILIDADE
PARA O PACIENTE.

ecomax
DIAGNOSTICO POR IMAGEM

EXIBITOR TÉCNICO RESPONSÁVEL
Dr. Marco R. Rodasini - CRM 2099 - RQE 585

O último ultrassom de novembro de 2016, mostrou “rins de dimensões aumentadas a custa de múltiplas imagens nodulares, algumas ecogênicas e bem delimitadas, outras discretamente heterogêneas e irregulares, as maiores medindo 23x21 mm à

direita e 59x40 mm à esquerda que podem estar relacionadas a angiomiolipomas. Observa-se volumosa imagem cística anecóica relacionada ao polo inferior do rim esquerdo medindo 80x79 mm que pode corresponder a cisto cortical simples”.

DISCUSSÃO

O atendimento nefrológico de pacientes portadores de Angiolipoma Renal são, frequentemente, casos isolados encontrados incidentalmente em exames de imagem, mas pela alta incidência deste tumor benigno em associação com Esclerose Tuberosa, cabe uma ligeira revisão a título de alerta. Como dito anteriormente, 20% dos Angiomiolipomas ocorrem em pacientes com Esclerose Tuberosa, predominando em mulheres, sendo habitualmente bilateral ou múltiplo⁶.

Esclerose tuberosa também conhecida como epiloia ou doença de Bourneville é uma síndrome de origem genética que afeta 1 em cada 6.000 nascidos vivos nos Estados Unidos. É doença geneticamente transmitida por cromossoma autossômico, com penetrância variável.³

É associada com mutações de dois gens supressores de tumores, o TSC 1 e 2 (Tuberous Sclerosis Complex 1 e 2). O TSC1 está localizado no cromossoma 9, braço longo, banda 34 (9q34) e

codifica a proteína hamartina; já o TSC2 situa-se no cromossoma 16, braço curto, banda 13 sub-banda 3 (16p13,3) e codifica a proteína tuberina³.

Hamartina e tuberina, isoladamente, participam da formação de um complexo que hiperregula a sinalização da via mTOR. A maioria das alterações genéticas em Esclerose Tuberosa é esporádica e não herdada. TSC 1 ocorre em 10 a 30% e o restante é TSC2.³

As manifestações mais características da Esclerose Tuberosa são as cutâneas: angiofibromas que se manifestam precocemente na vida, entre 3 e 10 anos de idade, mais frequentemente em regiões malar e nasal, embora possam ter outras topografias, fibromas periungueais, nevus cutâneos de tamanho variável, assim como também de variável topografia, com o mais característico sendo em região dorsal baixa ou lombar, e múltiplas manchas brancas na pele; quando há três ou mais destas manchas ao nascimento deve-se suspeitar de Esclerose Tuberosa.



Angiofibroma



Fibroma Periungueal



Nevus (shagreen patches)



Manchas brancas

Fotos obtidas na Internet do DermNet New Zealand Trust, em May, 1st, 2016⁵

Angiolipomas renais ocorrem em 80% dos pacientes com Esclerose Tuberosa e se manifestam até os 30 anos de idade, e com leve predomínio feminino. Os tumores renais em Esclerose Tuberosa podem ser carcinoma de células renais (2 a 4%)⁷ ou oncocitoma, pelo que neste tipo de paciente deve haver alerta para essas condições mais graves, o que impõe um seguimento com imagens mais frequentes. Aproximadamente 20–30 % dos pacientes com Esclerose Tuberosa desenvolvem cistos corticais

renais.

Manifestações neurológicas são comuns em crianças, manifesto por retardo mental, epilepsia e tumores intracranianos como gliomas.

Pode haver ainda manifestações oculares como nódulos na retina, chamados facomas, e no coração, os rabiomiomas cardíacos. Linfangioleiomiomatose pulmonar é outra manifestação que pode ocorrer em Esclerose tuberosa.

Achados para se pensar em Esclerose Tuberosa

Características Clínicas Maiores

- Máculas hipomelanóticas, pelo menos 3, com diâmetros de pelo menos 5 mm)
- Angiofibromas, pelo menos 3, ou placa fibrocefálica
- Fibroma ungueal, pelo menos 2
- Manchas de Shagreen (Nevus)
- Múltiplos hamartomas retinianos
- Displasia cortical, mais que 3, incluindo tubérculos e linhas de migração radial de substância branca do cérebro
- Nódulos sub-ependimais
- Astrocitoma de células gigantes, sub-ependimal.
- Rabiomioma cardíaco
- Linfangioleiomiomatose
- Angiomiolipoma, pelo menos

Características Clínicas Menores

- Lesões em “confete” na pele (máculas hipomelanóticas com 1-2 mm)
- Poços de esmalte dentário, 3 ou mais
- Fibromas intraorais, 2 ou mais
- Placas acrómicas retinianas
- Múltiplos cistos renais)
- Hamartomas não renais.

Como os inibidores mTor – Sirolimo e Everolimo – foram usados, seus modos de ação devem ser revisados.

Sirolimo e Everolimo, inibidores da mTOR, têm seu mecanismo por bloquear a ação da proteína denominada “alvo da rapamicina de mamífero” (mTOR). Na medida em que a mTOR está envolvido no crescimento do angioliopoma, o uso destas drogas reduzem o seu volume.

Angioliopomas são tumores de crescimento lento e dependentes no seu crescimento de proteína denominada alvo da rapamicina de mamífero (mTOR) em pacientes portadores desta patologia e com Esclerose Tuberosa associada.⁴

Tem sido descrito efeitos colaterais com essa classe de drogas: anemia, leucopenia, trombocitopenia, proteinúria e dislipidemia. Em contraste diminuem a incidência e crescimento de tumores.^{7,9}

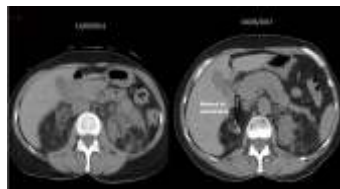
Nos transplantes, quando usados na fase precoce de transplante renal, os efeitos colaterais descritos são a demora na cicatrização e o aumento na incidência de linfocitos.⁹

Registramos que a paciente não apresentou nenhum dos efeitos colaterais dos mTor; já fazia uso de Sinvastatina previamente ao uso de Sirolimo/Everolimo, e não houve aumento dos níveis de

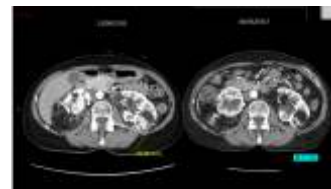
colesterol LDL, nem a necessidade de aumento da dose de Sinvastatina.

O Serviço de Radiologia do Hospital Santa Isabel/Ecomax, através do Dr. Guilherme Beduschi fez revisão as imagens ao longo do seu tratamento. Desta análise destaca-se que há bastante evidência do que foi embolizado, com flagrante regressão do tamanho dos angioliopomas e componentes hipervasculares, sendo que os do rim esquerdo por não terem sido embolizados sofreram apenas ação do mTor.

Imagens em dois momentos 13/09/2011 e 14/06/2017



Para evidenciar embolização



Comparando tamanhos do angioliopoma

CONCLUSÕES

Quando indicar os inibidores mTor?

No paciente nefrológico com angioliopoma isolado e único não deve ser indicado. Quando a doença é restrita aos rins, mas bilateral e sintomática, há indicação e nos casos como desta

paciente em que houve episódios de gravidade com episódios hemorrágicos, com manifestação de choque hemorrágico, se impõe um tratamento, e o uso de inibidores mTOR é menos agressivos e “mais curativo” que as embolizações.

BIBLIOGRAFIA:

1. Nawaz Khan, A and Lin EC - Kidney Angiomyolipoma Imaging. In emedicine.medscape.com/article/376848-overview – January 5, 2016.
2. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2013; 381:817-24.
3. Torres VE, Harris PC - Cystic Diseases of the Kidney. In Brenner and Rector's the kidney - 10th edition. Elsevier Philadelphia, PA. 2016, 46, 1475-1519.e12
4. Lucena LF, Velho MC, Coelho GP, Mattia R - Angiomioliopoma hepático - Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 2011; 55 (1): 72-75.
5. Ngan V - Tuberous sclerosis in www.DermNetNZ.org on line 2016, February 12.
6. Koo KC, Kim WT, Ham WS, Lee JS, Ju HJ and Choi YD - Trends of Presentation and Clinical Outcome of Treated Renal Angiomyolipoma - *Yonsei Med J* 51(5):728-734, 2010
7. Guo CC, Smith AK, Pavlovich CP - Familial Forms of Renal Cell Carcinoma and Associated Syndromes. In Hansel, D.E., Kane, C.J., Paner, G.P., Chang, S.S editors. *A Comprehensive Guide to Pathologic Diagnosis and Management*. Springer New York 2016, 6, 90-92.
8. Palavra F, Robalo C and Reis F - Recent Advances and Challenges of mTOR Inhibitors Use in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex – *Hindawi - Oxidative Medicine and Cellular Longevity* - Volume 2017, March 2017, 11 pages
9. Weltz A, Scalea J, Popescu M, Xu J and Bromberg JS - Mechanisms of Immunosuppressive Drugs - In Weir MR and Lerma EV editors. *Kidney Transplantation Practical Guide to Management* – Springer - New York 2014, 12. 131-132.

Observação: Feliz com o resultado da paciente pensei publicar este material na Revista Brasileira de Nefrologia, até o traduzi para o inglês, com ajuda dos meus filhos (Roberto e Marisa). Dr. Itamar de Oliveira Vieira foi um crítico que apoiou a ideia. Dr. Walter Teixeira pediu uma colaboração para o Informativo do

Hospital Santa Isabel, aproveitei a oportunidade e reconheço sua ajuda na depuração do português para menos coloquial. Por fim, já na prorrogação do tempo dado pelo Dr. Walter, pedi a ajuda ao Dr. Guilherme Beduschi para rever as imagens. Aos cinco citados o meu obrigado.



Colabore com o Boletim Científico enviando trabalhos ou textos para publicação. Divulgue vossa especialidade, vosso nome e vosso trabalho!

EXPEDIENTE

Dr. Luis Renato Garcez de Oliveira Mello (Direção Clínica)
Dra. Jaqueline Akemi Okada (Vice-Direção Clínica): jaqueok@terra.com.br
Dra. Graziela Peluso Alba (Presidência CEHOSI): cehosi@terra.com.br
Dr. Marcos De Toni (Coordenação COREME): ensino@santaisabel.com.br
Dr. Walter R. Teixeira (Conselho Médico): wakalile@terra.com.br
Leticia Venera (Assessoria de Comunicação): leticia.venera@santaisabe.com.br
Philippe Oliveira (Assessoria de Comunicação): philipe.oliveira@santaisabel.com.br