

Elevação espúria do nível de creatinina sérica em paciente com doença de Crohn sem lesão renal histológica: relato de caso e revisão da literatura

A spurious elevation of serum creatinine level in a patient with Crohn's disease without histologic kidney damage: a case report and review of the literature

Autores

Sul A Lee¹ 
Gearoid Michael McMahon^{1,2*}

¹Brigham and Women's Hospital, Divisão de Nefrologia, Boston, MA, EUA.

²Harvard Medical School, Boston, MA, EUA.

RESUMO

Pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) são propensos a desenvolver lesão renal. O envolvimento renal em pacientes com DII é geralmente diagnosticado pela medição da creatinina sérica e pela estimativa da taxa de filtração glomerular. Descrevemos um paciente com DII que apresentou grandes flutuações em seu nível de creatinina sérica (~3,0 vezes) sem anormalidades histológicas significativas e com nível normal de cistatina C. Isso parece estar relacionado a uma dieta rica em proteínas e jejum intermitente. Ainda que o impacto de uma dieta rica em proteínas em elevações leves do nível de creatinina sérica tenha sido descrito, nunca foram relatadas grandes flutuações na creatinina sérica apenas devido à dieta, como observado neste caso, o que levanta a questão sobre a possível contribuição do intestino inflamado na absorção intestinal ou no metabolismo da creatinina. Esse caso destaca a importância de um histórico detalhado, incluindo os hábitos alimentares, ao se deparar com um paciente com nível de creatinina sérica aumentado, e a interpretação cuidadosa da creatinina sérica em um paciente com dieta rica em proteínas ou DII subjacente.

Descritores: Doenças Inflamatórias Intestinais; Doença de Crohn; Creatinina Sérica; Dieta Rica em Proteínas.

ABSTRACT

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) are prone to develop kidney injury. Renal involvement in IBD patients is usually diagnosed by the measurement of serum creatinine and the estimation of the glomerular filtration rate. We describe a patient with IBD who presented with large fluctuations in his serum creatinine level (~3.0-fold) without significant histologic abnormalities and with a normal cystatin C level. This appears to be related to a high-protein diet and intermittent fasting. Even though the impact of a high-protein diet on mild elevations of the serum creatinine level has been described, large fluctuations in serum creatinine from diet alone, as seen in this case, have never been reported, raising the question about the potential contribution of inflamed bowel on gut absorption or metabolism of creatinine. This case highlights the importance of a detailed history, including the dietary habits, when encountering a patient with increased serum creatinine level, and careful interpretation of serum creatinine in a patient with a creatinine high-protein diet or underlying IBD.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases; Crohn Disease; Serum Creatinine; Diet, High-Protein.

Submetido em: 24/05/2023.

Aprovado em: 22/08/2023.

Publicado em: 03/11/2023.

Correspondência para:

Gearoid Michael McMahon.
Email: gmmcmahon@bwh.harvard.edu

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0071pt>



INTRODUÇÃO

O envolvimento renal em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) não é incomum¹. Pacientes com DII podem desenvolver desidratação devido à diarreia contínua ou à perda de sangue. A lesão renal parenquimatosa pode se desenvolver a partir de danos glomerulares ou tubulares relacionados ao sistema imunológico, condições inflamatórias sistêmicas ou efeitos colaterais dos medicamentos de tratamento da DII². Pacientes com DII correm o risco de desenvolver nefrolitíase ou fibrose retroperitoneal, o que pode causar lesão renal pós-renal. O reconhecimento imediato da disfunção renal e o diagnóstico diferencial vigilante são muito importantes para interromper ou reverter o dano renal em curso.

A disfunção renal na população com DII é geralmente diagnosticada pela medição da concentração sérica de creatinina. O uso do nível de creatinina sérica é o meio mais comum de avaliar a função renal³. No entanto, o nível de creatinina sérica pode ser influenciado por múltiplos fatores não relacionados à taxa de filtração glomerular (TFG), incluindo massa muscular, fragilidade, uso de medicamentos e dieta⁴. Neste artigo, descrevemos um caso de grandes variações recorrentes na concentração de creatinina sérica sem evidência histológica de lesão renal em um paciente com doença de Crohn.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Um homem de 29 anos compareceu ao ambulatório de nefrologia para avaliação de função renal anormal. Ele apresentava histórico de doença de Crohn, diagnosticada 5 anos antes, e hiperlipidemia. Sua função renal basal era normal antes dessa apresentação (0,6–0,9 mg/dL), com exceção de um único episódio de lesão renal aguda (pico de creatinina de 1,92 mg/dL) há 2 anos, que foi atribuído à desidratação por diarreia.

Foi constatado que ele tinha creatinina sérica elevada de 1,92 mg/dL [TFG estimada (TFGe) 46 mL/min/1,73m²] durante uma consulta de rotina à clínica de gastroenterologia, que aumentou para 2,51 mg/dL (TFGe 33 mL/min/1,73m²) na repetição, e ele foi encaminhado à clínica de nefrologia para avaliação adicional. Ele apresentou diarreia intermitente, mas relatou boa hidratação e ingestão oral normal. O paciente apresentou dores nas costas e no quadril esquerdo, provavelmente devido a sacroileíte inflamatória precoce comprovada radiologicamente,

mas negou qualquer uso recente de anti-inflamatórios não esteroides. Ele não teve exposição recente a contraste intravenoso ou inibidores da bomba de prótons. Ele já havia feito tratamento com mesalamina e adalimumabe para a doença de Crohn, mas não estava fazendo nenhum tratamento médico no momento do encaminhamento. Negou o uso de ervas ou suplementos. Negou qualquer histórico familiar de doença renal ou início precoce de doença cardíaca. Na consulta inicial, ele tinha 182,9 cm de altura e pesava 64,8 kg (índice de massa corporal de 19,4 kg/m²). Sua pressão arterial era de 140/77 mmHg. O exame físico foi normal. A análise de urina foi negativa para sangue e proteína. Tanto a proteína urinária (< 4,0 mg/dL) quanto a microalbumina urinária (< 1,2 mg/dL) estavam abaixo da faixa detectável. Os estudos sorológicos, incluindo anticorpos antinucleares, anti-DNA de dupla fita, crioglobulinas, anti-membrana basal glomerular Ab, antifosfolipase A2 e fator reumatoide foram negativos. Os níveis de C3 (82 mg/dL) e CH50 (36 U/mL) estavam marginalmente baixos, mas o nível de C4 estava normal. A eletroforese de proteínas séricas não detectou pico M, e a relação kappa/lambda livre foi normal. Ele era imune à hepatite B e não tinha anticorpos detectáveis contra a hepatite C. O nível de oxalato urinário não estava elevado. O nível de calprotectina fecal estava elevado em 360,5 mcg/g. A ultrassonografia renal com duplex de artérias e veias mostrou tamanho renal normal (direito, 13,8 cm; esquerdo, 12,0 cm), ecogenicidade normal e nenhuma evidência Doppler de estenose hemodinamicamente significativa. Não houve evidência de cálculos ou hidronefrose. O painel genético renal abrangente do Renasight™ foi negativo para quaisquer mutações patogênicas. Seu nível de creatinina sérica flutuou no intervalo de 1,0 a 2,9 mg/dL durante o período de acompanhamento, enquanto seu nível de nitrogênio ureico no sangue permaneceu elevado de forma estável (Figura 1). Nesse ínterim, o paciente foi tratado com anticorpo monoclonal vedolizumabe devido à elevação sustentada do nível de calprotectina e à diarreia leve contínua, indicando inflamação crônica no trato gastrointestinal. O curso do tratamento foi complicado pela recorrência da colite por *Clostridium difficile*. Não havendo uma etiologia clara para explicar sua função renal anormal, o paciente foi submetido a uma biópsia renal, que não revelou evidência de glomerulite ativa, nefrite intersticial aguda ou necrose tubular

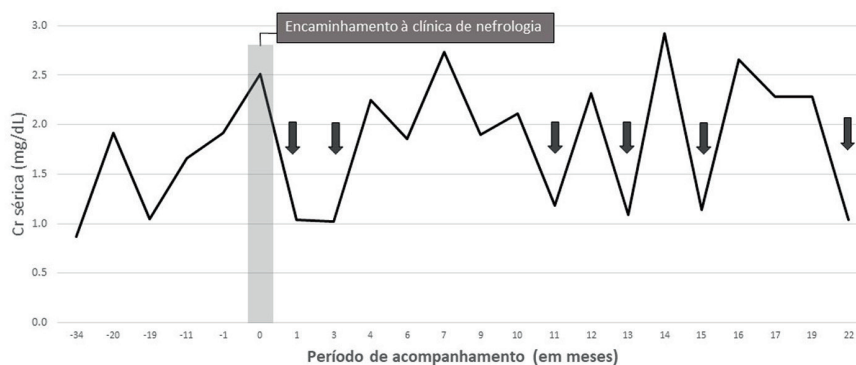


Figura 1. Tendências dos níveis séricos de creatinina (linha contínua) e níveis de nitrogênio ureico no sangue (linha tracejada) durante o período de acompanhamento. Os resultados obtidos após pelo menos 8 horas de jejum estão marcados com setas.

aguda. Não foram observados oxalatos de cálcio, uratos ou fosfatos na amostra. Após uma anamnese mais detalhada, o paciente relatou que seu nível de creatinina sérica tendia a ser mais baixo em exames de sangue em jejum, mas mais elevado quando não estava em jejum. Ele também relatou uma dieta excepcionalmente rica em proteínas, consumindo de 3 a 4 quilos de carne por dia. Dada a discordância da TFGe baseada em cistatina C ($> 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) em comparação com a TFGe baseada em creatinina ($39 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e a biópsia renal normal, parecia que a elevação do nível de creatinina sérica estava relacionada à absorção intestinal alterada de creatinina no contexto de sua conhecida doença de Crohn e de uma dieta rica em proteínas. O clearance de creatinina medido por meio da coleta de urina de 24 horas foi de $83,12 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (a amostra foi um pouco subcoletada). Atualmente, o paciente não está recebendo nenhum tratamento específico para o nível elevado de creatinina e permanece em uma dieta rica em proteínas.

DISCUSSÃO

Manifestações extraintestinais são comuns em pacientes com doença inflamatória intestinal, envolvendo mais comumente as articulações, a pele e os olhos⁵. O envolvimento renal em pacientes com DII pode se manifestar comumente como nefrolitíase, glomerulonefrite, nefrite tubulointersticial e amiloidose^{5,6}. Os medicamentos geralmente usados em pacientes com DII, incluindo 5-aminosalicilato, ciclosporina A e inibidores do fator de necrose tumoral alfa, também estão associados a danos tubulointersticiais. Nosso paciente apresentou histórico de doença de Crohn com manifestações extraintestinais (sacroileíte inflamatória), diarreia

contínua e estava sob uso de agentes biológicos, o que o coloca em maior risco de desenvolver insuficiência renal relacionada à DII. No entanto, esse paciente não apresentou evidências de anormalidades patológicas em nenhum dos exames de imagem, biópsia ou estudos urinários, exceto por microalbuminúria transitória, que durou menos de 3 meses. Os resultados de cistatina C sérica e clearance de creatinina na urina de 24 horas foram discordantes com o nível elevado de creatinina sérica, sugerindo que a elevação da creatinina sérica teve outra causa que não a função renal. No entanto, ao contrário de muitos pacientes com elevações espúrias de creatinina, ele não tinha uma massa muscular anormalmente elevada e estava até mesmo no limite do baixo peso.

Há muito se discute que uma dieta rica em proteínas ou a ingestão de carne animal cozida pode elevar os níveis séricos de creatinina⁷⁻⁹. As alterações no nível de creatinina sérica relatadas nesses estudos variaram de 0,1 a 0,8 mg/dL, ou 10 a 50% acima do valor basal, dependendo da quantidade de proteína ingerida, o que pode levar a uma classificação incorreta da elevação da creatinina sérica e a uma TFGe falsamente inferior. No entanto, nosso paciente apresentou uma elevação excepcionalmente elevada do nível de creatinina sérica (2,5 a 3,0 vezes) após a alta ingestão de proteínas.

A creatina no músculo esquelético da carne vermelha é convertida em creatinina durante o cozimento^{10,11}. Ao contrário do que acreditávamos antigamente, que a creatinina sérica está em estado estacionário com a produção constante do músculo esquelético e taxas de excreção estáveis pelos rins na população em geral, a creatinina ingerida da carne cozida é absorvida através do trato gastrointestinal, induzindo um aumento transitório nos níveis de

creatinina sérica e urinária, como visto neste caso. A quantidade total de absorção de creatinina pelo intestino é determinada pela quantidade de carne animal cozida ingerida e pela capacidade de absorção do trato gastrointestinal. Um estudo anterior em animais mostrou que a creatinina ingerida é absorvida passivamente pelas junções das células absorptivas gastrointestinais¹². Até onde temos conhecimento, não houve nenhum estudo específico sobre o aumento da absorção intestinal de creatinina em pacientes com DII. Entretanto, o aumento da permeabilidade das junções estreitas devido à ativação imunológica da mucosa e à liberação de citocinas é um conceito bem estabelecido em pacientes com DII, o chamado ‘intestino permeável’¹³, que pode ter contribuído para a falsa elevação da creatinina sérica desse paciente. Além disso, o microbioma intestinal pode contribuir para o clearance de creatinina extrarrenal por meio de bactérias contendo creatininase^{14,15}. A microflora intestinal alterada na DII pode ter limitado o clearance de creatinina pelas bactérias intestinais, embora a contribuição do clearance intestinal seja geralmente mínima em pacientes com função renal preservada. Esse relato de caso sugere uma interpretação cuidadosa da TFGe baseada em creatinina em pacientes com DII, especialmente considerando a crescente popularidade de uma dieta rica em proteínas na população de pacientes com DII, com base em diversos estudos recentes sobre o papel potencial de uma ingestão rica em proteínas no alívio da inflamação intestinal e na regulação da barreira em pacientes com DII, embora os dados sejam limitados^{1,16}.

O jejum não é recomendado rotineiramente para testes de função renal. Esse caso sugere que os médicos devem aconselhar seus pacientes a evitarem a ingestão de carne cozida pouco antes da medição da creatinina sérica e durante a coleta de urina de 24 horas. Recomenda-se uma interpretação mais cuidadosa da TFGe baseada em creatinina sérica em pacientes com DII, pois a capacidade de absorção intestinal de creatinina pode estar aumentada em comparação com a população em geral. Um histórico detalhado dos hábitos alimentares do paciente deve ser obtido durante a avaliação inicial, dado o aumento da popularidade da dieta rica em proteínas na população em geral. A confirmação da TFGe baseada em creatinina com outros métodos analíticos, incluindo a cistatina C sérica ou o clearance de creatinina da coleta de urina de 24 horas, deve ser considerada se os

pacientes apresentarem uma elevação isolada no nível de creatinina sérica sem qualquer evidência de dano renal patológico na urina ou em estudos de imagem. Vale observar que um estudo anterior demonstrou que a cistatina C sérica está significativamente associada à inflamação, independentemente da função renal¹⁷, embora ainda não esteja claro se o uso da cistatina C pode levar a uma subestimação da função renal em pacientes com condições inflamatórias elevadas, como a DII.

Em conclusão, esse caso demonstra a importância de um histórico alimentar mais detalhado e da interpretação cuidadosa dos níveis de creatinina sérica em pacientes com integridade da mucosa intestinal alterada, bem como na população em geral.

ABREVIATURAS

DII - Doença inflamatória intestinal

TFG - Taxa de filtração glomerular

TFGe - Taxa de filtração glomerular estimada

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao paciente pela permissão para publicar o relato de caso.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

SL realizou a pesquisa bibliográfica, redigiu o trabalho e foi o principal colaborador na redação do manuscrito. GM revisou o manuscrito e supervisionou a redação. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter interesses financeiros relevantes.

REFERÊNCIAS

1. Zhao Y, Chen L, Chen L, Huang J, Chen S, Yu Z. Exploration of the potential relationship between gut microbiota remodeling under the influence of high-protein diet and Crohn's disease. *Front Microbiol.* 2022;13:831176. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.831176>. PubMed PMID: 35308389.
2. van Hove K, Hoffman I. Renal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2022; 57(9):619–29. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-022-01903-6>. PubMed PMID: 35834005.
3. Inker LA, Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(5):736–49. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.04.016>. PubMed PMID: 34518032.
4. An JN, Kim JK, Lee HS, Kim SG, Kim HJ, Song YR. Serum cystatin C to creatinine ratio is associated with sarcopenia in non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Res Clin*

- Pract. 2022;41(5):580–90. doi: <http://dx.doi.org/10.23876/j.krcp.21.214>. PubMed PMID: 35791742.
5. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(2):226–35. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv138>. PubMed PMID: 26223844.
 6. Primas C, Novacek G, Schweiger K, Mayer A, Eser A, Papay P, et al. Renal insufficiency in IBD--prevalence and possible pathogenetic aspects. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(12):e630–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.05.001>. PubMed PMID: 23706934.
 7. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(2):227–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb01490.x>. PubMed PMID: 6849756.
 8. Preiss DJ, Godber IM, Lamb EJ, Dalton RN, Gunn IR. The influence of a cooked-meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 1):35–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1258/00045630779595995>. PubMed PMID: 17270090.
 9. Nair S, O'Brien SV, Hayden K, Pandya B, Lisboa PJ, Hardy KJ, et al. Effect of a cooked meat meal on serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in diabetes-related kidney disease. *Diabetes Care*. 2014;37(2):483–7. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-1770>. PubMed PMID: 24062331.
 10. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*. 2000;80(3):1107–213. doi: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>. PubMed PMID: 10893433.
 11. Hosten AO. BUN and Creatinine. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. Boston: Butterworths Copyright; 1990.
 12. Pappenheimer JR. Paracellular intestinal absorption of glucose, creatinine, and mannitol in normal animals: relation to body size. *Am J Physiol*. 1990;259(2 Pt 1):G290–9. PubMed PMID: 2116731.
 13. Hall CHT, Lee JS, Murphy EM, Gerich ME, Dran R, Glover LE, et al. Creatine transporter, reduced in colon tissues from patients with inflammatory bowel diseases, regulates energy balance in intestinal epithelial cells, epithelial integrity, and barrier function. *Gastroenterology*. 2020;159(3):984–998.e981. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.033>. PubMed PMID: 32433978.
 14. Seiffter JL. Urinary creatinine-splitting bacteria after ileal-loop diversion causing underestimate of glomerular filtration rate. *Am J Med*. 2014;127(12):e11–2. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.030>. PubMed PMID: 25132350.
 15. Dunn SR, Gabuzda GM, Superdock KR, Kolecki RS, Schaedler RW, Simenhoff ML. Induction of creatininase activity in chronic renal failure: timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(1):72–7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90010-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90010-X). PubMed PMID: 9002532.
 16. Gill PA, Inniss S, Kumagai T, Rahman FZ, Smith AM. The role of diet and gut microbiota in regulating gastrointestinal and inflammatory disease. *Front Immunol*. 2022;13:866059. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.866059>. PubMed PMID: 35450067.
 17. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65(4):1416–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x>. PubMed PMID: 15086483.