

Doença renal cística adquirida em um enxerto cronicamente disfuncional

Acquired cystic kidney disease in allograft with long-standing poor function

Autores

Leonardo Cardili¹
Henrique Machado de
Sousa Proença²
Marcello Fabiano de Franco¹

¹ Universidade Federal de
São Paulo.

² Hospital do Rim e Hiper-
tensão.

Data de submissão: 17/5/2016.

Data de aprovação: 30/9/2016.

Correspondência para:

Leonardo Cardili.
Departamento de Patologia da
Escola Paulista de Medicina.
Universidade Federal de São
Paulo (UNIFESP). Campus
São Paulo. Ed. Lemos Torres,
1º andar.
Rua Botucatu, 720. Vila
Mariana. São Paulo (SP).
Brasil.
E-mail: leonardo.cardili@
gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170056

RESUMO

A doença renal cística adquirida (ACKD) é considerada uma condição tardia relacionada à doença renal crônica terminal e manifesta-se de modo mais evidente no contexto de hemodiálise de longo prazo. ACKD é amplamente reconhecida como lesão pré-maligna. Sua ocorrência em enxertos renais cronicamente rejeitados é rara, de modo que a frequência e o comportamento da entidade nesse cenário não estão bem documentados. Relatamos a ocorrência de ACKD em um aloenxerto renal não funcionante sem malignidade após 215 meses de transplante e brevemente revisamos a literatura relacionada.

Palavras-chave: doenças renais císticas; transplante de rim; transplante homólogo.

ABSTRACT

Acquired Cystic Kidney Disease (ACKD) is regarded as a common late condition of end stage renal damage and expresses its most important features when associated with long term hemodialysis. ACKD is also widely known as a premalignant lesion. Its occurrence in chronically rejected renal allografts is rare and its frequency and behavior in this setting are not well known. Herein we report a case of ACKD in a long standing nonfunctional allograft (215 months) which is not associated with malignancy and briefly review the related literature.

Keywords: kidney diseases, cystic; kidney transplantation; transplantation, homologous.

INTRODUÇÃO

A doença renal cística adquirida (ACKD) é considerada uma condição tardia relacionada à doença renal crônica e manifesta seus sinais mais característicos no contexto de hemodiálise de longo prazo.¹ Foi primeiramente reconhecida em rins nativos de pacientes submetidos à terapia substitutiva renal de longo prazo.² Sua ocorrência em aloenxertos renais é rara.^{1,3} Em conjunto com o Complexo Esclerose Tuberosa e a síndrome de von Hippel-Lindau, a ACKD é amplamente reconhecida como lesão pré-maligna.^{4,5}

Alguns autores demonstraram que até 25% dos rins nativos diagnosticados com ACKD abrigam tumores malignos, sobretudo carcinoma de células renais.^{6,7} Entretanto, não está claro se a ACKD exibe a mesma frequência e o mesmo comportamento biológico em aloenxertos. Relatamos um caso de ACKD em enxerto renal

cronicamente disfuncional sem malignidade após 215 meses de transplante e brevemente revisamos a literatura relacionada.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino nascido em 20 de fevereiro de 1964. Foi submetido a transplante renal em 1992 (aos 28 anos) devido à insuficiência renal crônica secundária à glomerulopatia (sem outra especificação). O transplante renal foi realizado em 28 de dezembro de 1992 com doador cadavérico (mulher, 19 anos, falecida por trauma cranioencefálico). O rim transplantado preenchia critérios morfológicos e funcionais de adequacidade. O doador não apresentava história familiar de doença renal policística autossômica dominante.

O esquema imunossupressor utilizado incluiu ciclofosfamida, prednisona e azatioprina. Em maio de 2003, uma biópsia por agulha do enxerto revelou nefropatia crônica. A

ciclofosfamida foi interrompida e o paciente retornou para a hemodiálise. Sete anos mais tarde, apresentou quadro de hematúria macroscópica e dor abdominal. Na ocasião (novembro de 2010), exame de tomografia computadorizada da região pélvica evidenciou múltiplos cistos acometendo o parênquima cortical do órgão transplantado. A ressecção foi realizada em 22 de dezembro de 2010.

O enxerto ressecado pesou 160 g e mediu 11,5 x 7,0 x 3,8 cm. A peça exibiu padrão macroscópico de doença renal crônica terminal (Figuras 1 e 2). O parênquima cortical mostrou-se difusamente acometido por dezenas de cistos uniloculados. A superfície interna dos cistos era lisa. A maioria das cavidades císticas era menor que 1,0 cm, embora o tamanho variasse de 0,1 cm a 3,2 cm de diâmetro. Algumas das cavidades estavam preenchidas por conteúdo sanguinolento. Não foram identificados tumores ou lesões sólidas.

A avaliação histopatológica revelou doença renal multicística crônica envolvendo parênquima globalmente atrófico. A maioria dos cistos apresentava revestimento epitelial simples cuboidal ou plano. Porém, alguns abrigavam focos de hiperplasia papilífera de células claras (Figura 3). Algumas células epiteliais exibiram discreta hiper cromasia. Outras cavidades císticas estavam preenchidas por hemorragia recente. Alterações secundárias como depósito de oxalato de cálcio e hemorragia antiga foram observadas por todo o espécime (Figura 4). Esses

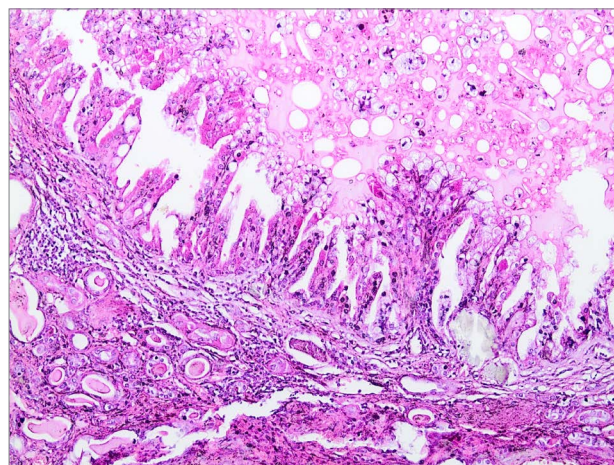
Figura 1. Aspecto macroscópico mostrando doença renal crônica terminal.



Figura 2. Doença multicística terminal envolvendo parênquima renal globalmente atrófico.



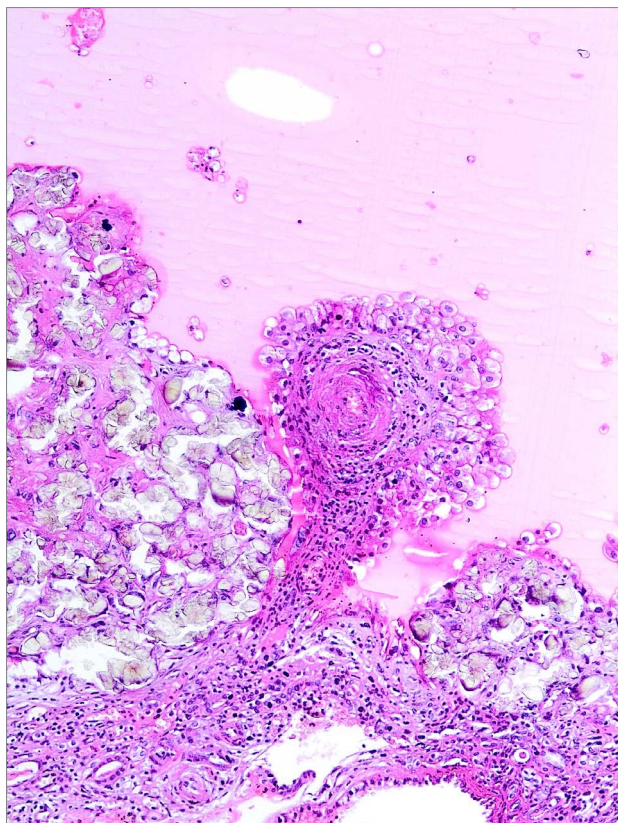
Figura 3. Hiperplasia papilífera. Alguns túbulos atrófico são observados no parênquima subjacente.



achados foram compatíveis com o diagnóstico de ACKD.

Menos de um ano após a ressecção do enxerto, o paciente foi submetido a retransplante renal também com doador cadavérico (mulher, 55 anos, falecida por acidente vascular isquêmico). O enxerto secundário permaneceu funcional até a última avaliação (maio de 2016). O paciente está vivo e bem aos 52 anos de idade, quatro anos após o retransplante e mais de 23 anos após o transplante primário. Nesse período, múltiplas doenças não relacionadas como gota, arritmia cardíaca, hipertensão arterial e coronariopatia sintomática

Figura 4. Depósitos de oxalato de cálcio adjacentes ao epitélio hiperplásico.



surgiram e foram devidamente tratadas. O paciente sempre manteve boa aderência terapêutica.

DISCUSSÃO

A ACKD emergiu como condição clinicamente significativa durante os anos 1960 e 1970 com a consolidação e a propagação da hemodiálise como modalidade dominante no tratamento da insuficiência renal crônica. Em 1977, Dunnill *et al.*² foram os primeiros a descrever a ACKD a partir de uma série de 30 pacientes que haviam sido submetidos à hemodiálise intermitente de longo prazo. Quatorze deles desenvolveram ACKD em ambos os rins nativos. Na ocasião, os autores afirmaram que as principais complicações da condição recém-descrita eram hemorragia e formação tumoral. Desde então, vários pesquisadores chegaram a conclusões semelhantes.^{1,3,4,6,8} Outras complicações menos frequentes incluem infecção de trato urinário, litíase ureteral e hiperviscosidade sanguínea.⁴

Apesar de presente na grande maioria dos casos, a diálise não é condição necessária para o desenvolvimento da ACKD.⁴ A doença cística adquirida pode ocorrer em pacientes pré-dialíticos com função renal limítrofe,⁹ embora a formação de cistos ocorra em ritmo mais lento.⁹

A duração da diálise em pacientes com doença renal crônica frequentemente se correlaciona com a incidência de ACKD e de carcinoma de células renais em rins nativos,⁵ porém poucos estudos abordaram o surgimento de tais condições em rins transplantados. Chung *et al.*¹ relataram cinco casos de ACKD em aloenxertos renais. Em quatro deles o material de estudo vinha de peça de nefrectomia e em um era biópsia por agulha. A duração do enxerto *in situ* variou de 44 a 80 meses.

Hiperplasia epitelial papilífera foi o achado histológico mais comum. Malignidade foi observada em apenas um caso. Os autores sugeriram que a formação tumoral exigiria período mais longo do que a formação de cistos¹. A tese está em concordância com os achados posteriores de Williams *et al.*,³ que encontraram carcinoma de células renais em um aloenxerto com ACKD após 228 meses de transplante.

É importante ressaltar que ACKD não é essencial para a tumorigênese no contexto de doença renal crônica terminal.⁵ Em uma ampla série de casos conduzida por Tickoo *et al.*¹⁰ representada por 52 pacientes com doença renal crônica terminal e carcinoma de células renais em rins nativos, 39 pacientes (75%) tinham ACKD associada enquanto 13 pacientes (25%) apresentavam doença renal crônica terminal não cística.

Os mecanismos patogênicos para a formação de cistos não estão completamente compreendidos.⁴ O status urêmico secundário à doença renal crônica terminal parece ser o principal fator promotor da ACKD.⁴ Mesmo condições que cursam com função renal limítrofe (exemplo: *clearance* de creatinina entre 52-71 mL/min e creatinina sérica de até 1,6 mg/dL) podem ser suficientes para induzir formação de cistos.⁹ Acredita-se que a diálise prolongue a sobrevida e proporcione mais tempo para a instalação da ACKD.⁴ A ativação de proto-oncogenes está provavelmente envolvida.⁴

A hiperplasia papilífera observada no revestimento epitelial dos cistos é considerada potencial lesão precursora de carcinoma de células renais associado à ACKD. Ao estudar a imunexpressão do fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e o seu respectivo receptor (c-met) em rins com ACKD que desenvolveram carcinoma de células renais, Konda *et al.*¹¹ observaram aumento significativo da imunexpressão de HGF e c-met nos cistos com hiperplasia papilífera e no parênquima tumoral.

A proliferação epitelial anômala associada à ACKD foi também objeto de estudo de Horiguchi e Ishikawa¹² em pesquisa sobre a expressão imunohistoquímica de

fatores de crescimento epitelial nessa lesão. Segundo os referidos autores, a imunexpressão do fator de crescimento epidérmico (EGF) e do seu respectivo receptor (EGFR) mostrou-se significativamente elevada nos cistos com hiperplasia papilífera em comparação aos cistos com revestimento simples.

Recentemente, a ACKD tem sido considerada elemento principal na compreensão do risco de malignidade *de novo* em pacientes retransplantados. Kalil *et al.*¹³ compararam o risco de câncer em receptores primariamente transplantados ao risco de pacientes retransplantados em um estudo retrospectivo baseado em registros de câncer dos Estados Unidos. Dentre outros achados, os autores demonstraram que pacientes retransplantados têm um risco maior de carcinoma de células renais do que aqueles primariamente transplantados. Segundo tais pesquisadores, o risco adicional poderia ser explicado pela ACKD nos rins nativos.¹³

No presente caso, um aloenxerto renal cronicamente rejeitado desenvolveu ACKD sem formação tumoral após 215 meses de transplante primário. Segundo nossos levantamentos, esse caso representa um dos maiores intervalos para um aloenxerto associado a ACKD sem malignidade já relatados. Acreditamos que a boa aderência do paciente à terapia substitutiva renal após a disfunção do enxerto possa ter favorecido a ausência de malignidade no órgão transplantado.

Um aspecto morfológico que merece ser destacado é a presença do padrão multicístico em um órgão com peso e dimensões globalmente preservados. Diferentemente da doença renal policística autossômica dominante, a ACKD habitualmente exibe manutenção ou redução desses parâmetros. Tal aspecto é um achado constante na ACKD, ocorrendo tanto em rins nativos quanto em enxertos, de modo a representar um critério diagnóstico significativo e acessível por métodos de imagem. Os demais achados macroscópicos e histopatológicos foram concordantes com dados clínicos e dados da literatura.

O aprimoramento da sobrevida em pacientes transplantados devido a avanços cumulativos no campo da Medicina de Transplantes expõe uma população cada vez maior às complicações terapêuticas crônicas.¹⁴ Nesse cenário, a ocorrência de ACKD em enxertos renais pode se tornar mais prevalente. Não está claro se a ACKD em enxertos exibe mesma frequência e comportamento previamente descritos em rins nativos. Relatos de casos e revisões sistemáticas podem proporcionar novas

perspectivas a respeito desse tema. Acreditamos que mais estudos devam focar as complicações crônicas da terapia de transplantados.

REFERÊNCIAS

1. Chung WY, Nast CC, Ettenger RB, Danovitch GM, Ward HJ, Cohen AH. Acquired cystic disease in chronically rejected renal transplants. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1298-301.
2. Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 1977;30:868-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.30.9.868>
3. Williams JC, Merguerian PA, Schned AR, Morrison PM. Acquired renal cystic disease and renal cell carcinoma in an allograft kidney. *J Urol* 1995;153:395-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005392-199502000-00031>
4. Truong LD, Choi YJ, Shen SS, Ayala G, Amato R, Krishnan B. Renal cystic neoplasms and renal neoplasms associated with cystic renal diseases: pathogenetic and molecular links. *Adv Anat Pathol* 2003;10:135-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00125480-200305000-00003>
5. Chen YB, Tickoo SK. Spectrum of preneoplastic and neoplastic cystic lesions of the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:400-9. PMID: 22458902 DOI: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2011-0485-RA>
6. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:217-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199007000-00003>
7. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1995;26:1-12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90146-9](http://dx.doi.org/10.1016/0272-6386(95)90146-9)
8. Ishikawa I, Shikura N, Kitada H, Yuri T, Shinoda A, Nakazawa T. Severity of acquired renal cysts in native kidneys and renal allograft with long-standing poor function. *Am J Kidney Dis* 1989;14:18-24. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(89\)80088-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(89)80088-5)
9. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: a review. *Adv Anat Pathol* 2006;13:26-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pap.0000201831.77472.d3>
10. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;30:141-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000185382.80844.b1>
11. Konda R, Sato H, Hatafuku F, Nozawa T, Ioritani N, Fujioka T. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor C-met in acquired renal cystic disease associated with renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:2166-70. PMID: 15126778 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000124263.51906.b9>
12. Horiguchi T, Ishikawa I. Immunohistochemical study in acquired cystic disease of the kidney--expression of vimentin, epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor and c-erb B2 gene product. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35:797-807. PMID: 8105122
13. Kalil RS, Lynch CF, Engels EA. Risk of cancer in retransplants compared to primary kidney transplants in the United States. *Clin Transplant* 2015;29:944-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12601>
14. Tsaour I, Obermüller N, Jonas D, Blaheta R, Juengel E, Scheuermann EH, et al. De novo renal cell carcinoma of native and graft kidneys in renal transplant recipients. *BJU Int* 2011;108:229-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09856.x>