

OXALOSE PRIMÁRIA DIAGNOSTICADA APÓS TRANSPLANTE RENAL - RELATO DE CASO

PRIMARY OXALOSIS DIAGNOSTICATED AFTER RENAL TRANSPLANTATION - A CASE REPORT

José Bruno de Almeida, Kellen Micheline Alves Henrique Costa, Raquel Martins e Quinino, Luiz Antônio Ribeiro de Moura, Ricardo Humberto de Miranda Félix, Rodrigo de Lima Bandeira, Maurício Ferreira da Silva Júnior.

RESUMO

Relata-se um caso provável de hiperoxalúria primária tipo 1 em uma paciente jovem cujo diagnóstico foi realizado apenas após o transplante renal. O objetivo deste trabalho é chamar atenção para uma enfermidade rara de diagnóstico difícil, principalmente quando se trata de paciente em terapia renal substitutiva. Trata-se de uma adolescente de 16 anos em hemodiálise, que se submeteu a transplante renal com doador vivo relacionado (mãe), inicialmente com boa resposta do enxerto, chegando a apresentar creatinina de 1,2mg/dl no 2º dia pós-operatório (DPO), porém com piora progressiva e rápida da função renal no 4º DPO. Realizou-se biópsia renal e a oxalose primária foi diagnosticada. Apesar do tratamento instituído com Piridoxina e diálise diária, houve perda do enxerto. O tratamento definitivo da doença consiste no transplante hepatorenal, devendo este ser realizado o mais precocemente possível. O conhecimento dessa enfermidade por parte dos nefrologistas é relevante, uma vez que a paciente poderia ter sido mais bem preparada para o transplante renal, se tivesse chegado ao ambulatório com esse diagnóstico.

Descritores: Hiperoxalúria primária; Insuficiência renal; Transplante renal.

INTRODUÇÃO

As hiperoxalúrias são um grupo raro de doenças genéticas autossômicas recessivas, caracterizadas pela superprodução e acúmulo de oxalato em diferentes órgãos, sobretudo nos rins.¹ Dois tipos têm sido bem estudados: Hiperoxalúria primária tipo 1 (HP1) é a forma mais comum, e caracteriza-se pela elevada taxa de excreção urinária de glicolato e oxalato, devido à deficiência da enzima L-alanina glioxilato aminotransferase ² (AGAT) e Hiperoxalúria primária tipo 2 (HP2), menos grave, caracterizada pela elevada excreção urinária de L-glicerato devido à deficiência da enzima citosólica glioxilato redutase D-glicerato desidrogenase.

A HP1 é um erro inato do metabolismo do glioxilato (figura 1), causada por uma deficiência funcional na atividade da enzima peroxissomal hepática AGAT, a qual catalisa a transaminação do glioxalato e alanina em glicina e piruvato. Quando a AGAT está ausente, o glioxilato é metabolizado principalmente pela lactato desidrogenase citossólica (LDH), formando glicolato e oxalato.³ Esse, em excesso, leva à produção de cristais de oxalato de cálcio, que se acumulam no rim e em outros órgãos, resultando em cristalúria, litíase renal e oxalose sistêmica.

A HP2 é caracterizada por um aumento na excreção urinária do oxalato e do L-glicerato e uma excreção normal ou diminuída do glicolato e do glioxilato.

RELATO DE CASO

Paciente de 16 anos, sexo feminino, estudante, solteira, natural e procedente de Alto do Rodrigues/RN, em acompanhamento

Instituição

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Hospital Universitário Onofre Lopes. Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Integrada - Natal/RN – Brasil.

Correspondência

Kellen Micheline Alves Henrique Costa

Av. Hermes da Fonseca, 1142 - Apto.900 - Ed. Pablo Neruda - Tirol

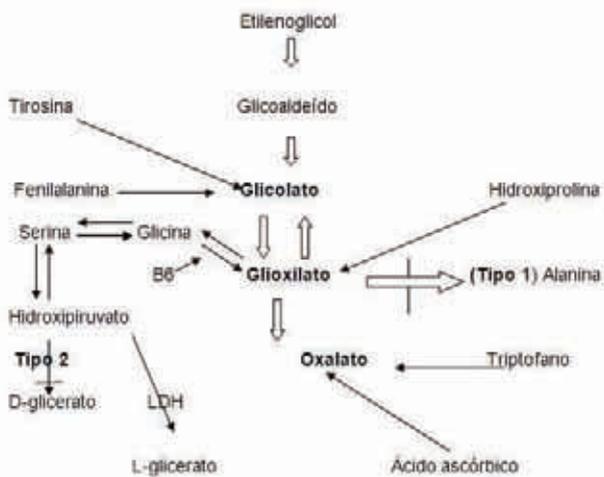
Natal/RN – Brasil - CEP 5020-315. Tel: (84) 3201-6236

E-mail: kmahc@uol.com.br.

Recebido em: 21.08.2007

Aceito em: 20.09.2007

Figura 1: Biossíntese do oxalato



com a nefropediatria, com história de insuficiência renal crônica de causa litiásica em diálise peritoneal há um ano e seis meses, tendo apresentado falência peritoneal por peritonite bacteriana. Atualmente em hemodiálise por fístula arteriovenosa e anúrica. Foi encaminhada ao nosso serviço de pré-transplante renal com sua doadora, a mãe, e sem história de litíase nos irmãos e familiares mais próximos.

No período pré-transplante foi realizada nefrectomia total direita por orientação da equipe de urologia, cujo diagnóstico histopatológico foi pielonefrite crônica e litíase renal. Além disso, foi internada pela hematologia para investigação de hepatoesplenomegalia com pancitopenia associada, porém como os exames bioquímicos não foram esclarecedores, realizou-se uma biópsia hepática. Esta apresentou moderada sobrecarga de ferro nas células de Kupffer, com diagnóstico de siderose grau 2. Concomitantemente a essa investigação, foi realizada pela reumatologia infantil uma avaliação de um quadro associado de artralgia coxo-femoral bilateral, que foi atribuída à osteodistrofia renal. Ambas as especialidades liberaram-na para o transplante.

O transplante foi realizado com a mãe, cujo HLA e Cross-match estão definidos abaixo (Tabela 1):

TABELA 1. Receptor(HLA,Painel e Crossmatch) e doador(HLA)

	ABO	HLA-A	HLA-B	HLA-DQ	HLA-DR
DOADOR	A+	A1 , 2	B39 , 60	DQ6 , 7	DR7 , 13
RECEPTOR	A+	A2 , 24	B51 , 60	DQ6 , 7	DR7 , 15
CROSS-MATCH	Negativo	PAINEL	I: 0% e II: 0%		

Realizada nefrectomia esquerda no dia da cirurgia do transplante. Após o procedimento, observou-se boa resposta terapêutica, com melhora da função renal analisada pelo decréscimo dos níveis de creatinina de 4,9mg/dl (uma semana antes do transplante) para 1,26mg/dl (dois dias após o transplante). Contudo, no quarto dia pós-transplante, observou-se um decréscimo da função renal

(creatinina de 2,16mg/dl) sendo suposto diagnóstico de rejeição aguda acelerada, ocorrendo retorno dos níveis de creatinina aos anteriores ao transplante. Desta forma, foi realizado pulso de metilprednisolona 1g por três dias e realizada biópsia renal.

O exame histopatológico (figuras 2-5) revelou presença de extensas áreas de necrose de coagulação envolvendo todos os compartimentos corticais. Nas poucas áreas remanescentes, notou-se túbulos com alterações epiteliais degenerativas, vários deles contendo cristais com características de oxalato (luz polarizada), circundados e dissociados por infiltrado inflamatório de células mononucleares. A imunofluorescência direta revelou ausência de depósitos de imunoglobulinas, frações de complemento ou fibrinogênio. A conclusão foi de rejeição aguda túbulo-intersticial de grau leve/moderado (Banff 97 tipo IA) e presença de oxalose intratubular. Após tal resultado, iniciamos Piridoxina e diálise diária, porém, não houve resposta satisfatória à terapêutica instituída, evoluindo para perda do enxerto e retorno ao tratamento dialítico permanente. No momento, espera transplante duplo hepatorenal.

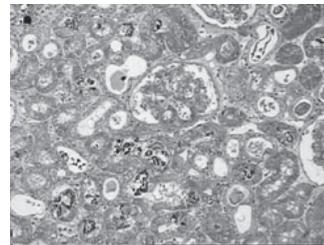


Figura 2. Túbulos com alterações degenerativas, com lúmen ocupados por material cristalino calcificado (H&E - 100x)

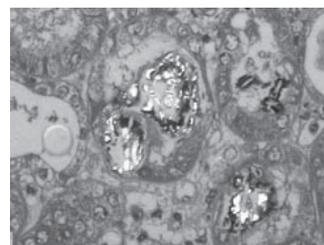


Figura 3. Cristais intra-tubulares refringentes, multi-coloridos (H&E - 100x)

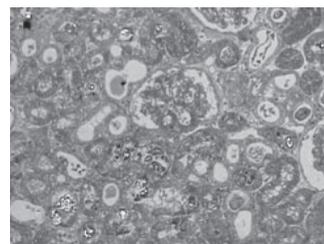


Figura 4. Estruturas cristalinas intra-tubulares refringentes à luz polarizada (mesmo campo anterior - 100x)

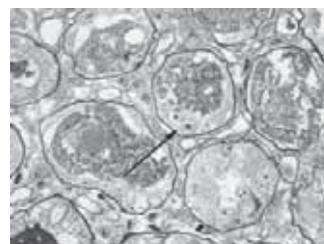


Figura 5. Alterações degenerativas e necróticas epiteliais tubulares com tubulites (seta) (PAS - 400x)

DISCUSSÃO

A incidência de oxalose é desconhecida em nosso meio e difícil de ser estimada nos países desenvolvidos. A doença ocorre em 0.11 a 0.26 por cem mil nascimentos.⁴ Dados franceses em 1995, mostram uma prevalência e incidência de 1.05/milhão/ano e 0,12/milhão/ano, respectivamente.⁵

Geneticamente, essa doença é causada devido a mutações no gene da L-alanina:glicoxilato aminotransferase. Tal gene é composto por 11 exões, e está localizado no cromossomo 2q36-37. A seqüência referente a esse foi mapeada em 1990, e pode ser encontrada no Genbank (M61755-61763, M61833).⁶ Essa enzima possui dois tipos de alelos denominados maior e menor, e o segundo tem uma prevalência na população normal de 15-20%. As mutações que causam deficiência da enzima podem ocorrer nos dois alelos; contudo, há duas mutações bem documentadas no alelo menor que são: G170R, que ocorre em torno de 4% dos casos da doença, e está relacionado com uma atividade ainda considerável dessa enzima no fígado; e a F152I, que aparece em 6,6% dos casos e produz uma enzima quase que totalmente ineficiente. Existem também mutações no alelo maior; entretanto elas têm um caráter muito heterogêneo. A literatura relata inúmeras descrições de mutações deste. Todavia, não existe uma descrição desta ser uma mutação comum aos portadores da doença, e sim de caráter familiar.⁷

A importância de identificar quais são as mutações nos portadores de oxalose primária do tipo I está relacionada diretamente com a terapêutica a ser implantada, visto que a mutação G170R responde bem à piridoxina, e assim, as complicações podem ser prevenidas, desde que ela tenha sido prescrita em tempo hábil. Porém, na mutação F152I, tal terapêutica não altera o curso da doença. Logo, identificando as mutações, pode-se individualizar o tratamento, obtendo-se a melhor resposta possível.²

Estima-se que a hiperoxalúria primária tipo I represente de 1 a 2,7% das causas de insuficiência renal terminal em crianças, e que uma a cinco em 15.000.000 na faixa de 0 a 15 anos apresentarão insuficiência renal devido à hiperoxalúria primária.⁸ Os primeiros sintomas ocorrem antes do primeiro ano de vida em 15% dos casos, e antes dos cinco anos em 50%.⁸ A forma infantil é caracterizada por IRC com severa oxalose parenquimatosa, não ocorrendo litíase renal. Já em crianças mais velhas há formação de cálculos bilaterais, com sintomatologia típica ou obstrução total com IRA.⁹ Sem tratamento, metade dos pacientes irá desenvolver falência renal por volta dos 15 anos e 80% aos 30 anos.⁸

A excreção urinária de oxalato é o dobro da normal, superando $1\text{mmol}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$ ($90\text{mg}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$). Quando a taxa de Filtração Glomerular declina abaixo de $25\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$ ¹⁰ e a excreção de oxalato diminui, há deposição do cristal em diversos tecidos, com comprometimento ocular, vascular, cardíaco, cutâneo, articular, ósseo, medular tireóideo, hepático e esplênico.

As lesões oculares ocorrem em 30% dos pacientes com oxalose sistêmica, havendo cristais espalhados pela retina com alterações do epitélio pigmentado, lesão macular, metaplasia fibrosa e neovascularização da coróide.¹¹ A deposição de cristais nos vasos sanguíneos leva à insuficiência vascular, com gangrena distal e dificuldade de acesso para hemodiálise.¹² No coração, o músculo cardíaco pode ser infiltrado, trazendo defeitos de condução, miocardiopatia restritiva e hipertensão.¹² Na pele é comum lívido reticular e acrocianose.¹³ As alterações osteoarticulares incluem sinovite aguda e crônica e condrocalcinose, com dor e

limitação dos movimentos.¹⁴ O osso sofre deposição de oxalato, o que eleva sua densidade (principalmente a do osso trabecular), sendo responsável pelo aumento de sua radiodensidade e defeitos subperiostais corticais. Esse fato, aliado à osteodistrofia renal, confere dor intensa, disfunção do crescimento, deformidades e fraturas patológicas.¹⁵ A medula óssea apresenta focos de fibrose e hiperplasia de mastócitos.¹⁶

O diagnóstico pode ser feito pela dosagem sanguínea de Oxalato, que será superior a $80\text{micromol}/\text{L}$ (valor normal $0,5\text{ a }7,5\text{micromol}/\text{L}$)¹⁰ e níveis urinários e sanguíneos de Glicolato e Glicerato. Em pacientes com rim terminal, o diagnóstico é difícil devido à diminuição da excreção urinária de oxalato, e 30% dos diagnósticos são feitos nessa fase.⁹ Nessa situação e naquelas em que os outros dois testes são inconclusivos, faz-se biópsia hepática quantificando-se atividade enzimática. A análise de DNA não é feita rotineiramente a não ser em diagnóstico pré-natal, evitando-se a biópsia. Pode-se realizar fundoscopia, ecocardiograma e biópsia de medula óssea nos pacientes com diagnóstico para avaliar possíveis comorbidades.

O primeiro objetivo terapêutico é prevenir o acúmulo de oxalato de cálcio, requerendo ingestão de grandes volumes de líquidos, de forma a manter o débito urinário acima dos $3\text{L}/1,73\text{m}^2/\text{dia}$; evitar alimentos ricos em oxalato como chás, espinafre e chocolate;¹² suplementação com Piridoxina; fármacos inibidores da precipitação do oxalato como o Ortofosfato, Citrato de Potássio e Óxido de Magnésio.¹ Também são usados diuréticos tiazídicos, que diminuem a excreção renal, ao contrário dos diuréticos de alça, que devem ser evitados. Nem a hemodiálise, nem a diálise peritoneal é eficaz na eliminação do oxalato, e juntamente com essas medidas, atrasam a falência renal, mas não a impedem.¹⁷

Três opções de transplante são possíveis, caso o tratamento conservador falhe: isolado de rim para corrigir a IRC, isolado de Fígado para corrigir o defeito metabólico e hepatorenal e combinado para corrigir ambos. O transplante isolado de rim não é muito promissor, havendo depósito de oxalato no enxerto e sobrevida deste em apenas 17-45% em três anos.¹⁸ Dados da Associação de Transplante e Diálise Européia mostrou que enxertos de doadores vivos têm sobrevida de 23% em três anos e de 17% de doadores cadavéricos. Já os pacientes submetidos apenas à diálise têm sobrevida de 21% no mesmo período.³ Broyer encontrou mortalidade de 20% em cinco anos.¹⁹ Trabalho americano mostra sobrevida do paciente e do enxerto de 74% e 50%, respectivamente.¹⁸ Essa modalidade é possível quando há boa resposta do paciente à Piridoxina, pouco depósito de oxalato e em adultos com doença tardia. É necessária agressiva diálise pré-operatória (seis dias/semana) para diminuir o pool de oxalato.¹⁸

Transplante isolado de Fígado é preferido quando a taxa de filtração glomerular está entre $40\text{ e }60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e a doença está seguindo um curso agressivo.¹⁸ O transplante precoce cura o defeito metabólico, e previne ou pelo menos atrasa a progressão da IRC e oxalose sistêmica. Há relatos de ganho de função renal em crianças após o procedimento.²⁰

O transplante combinado de rim e fígado é o tratamento de escolha,¹⁷ sendo indicado quando há queda da Taxa de Filtração Glomerular abaixo $25\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$,¹² altas taxas diárias de produção de oxalato resistentes à Piridoxina, evidências de oxalose sistêmica, diálise por mais de um ano, perda de enxerto renal prévio e falta de doador vivo, com o tempo de espera por doador cadáver superior a um ano.¹⁸ O registro Europeu de 87 transplantes de 1984 a 1997, mostra taxas de sobrevida do paciente em um, três e cinco anos de 88%, 80% e

72% respectivamente, e sobrevida do enxerto de 82%, 78% e 62% nos mesmos intervalos.³ O tempo de diálise pré-operatório também influencia a sobrevida do paciente, com sobrevida maior daqueles com menos de dois anos em diálise em relação aos com mais de dois anos.³ Níveis elevados de oxalato podem durar anos devido à mobilização e excreção dos depósitos orgânicos.¹⁸

Conclui-se que, diante do caso relatado, todos os nefrologistas e transplantadores deveriam investigar de forma rigorosa os casos de litíase renal associada à insuficiência renal crônica dialítica, para que o transplante renal ou hepático, nos casos de oxalose, seja indicado precocemente e antes do desenvolvimento da oxalose sistêmica avançada.

ABSTRACT

It is reported a probable case of type I primary hyperoxaluria (PH1) in a female young patient whose diagnosis was performed only after the renal transplantation. The purpose of this report is to draw the attention to a rare disease, with hard diagnosis, especially in a patient on substitutive renal therapy. The case is related to a 16 years old teenager, on hemodialysis, who was submitted to a living-related donor kidney transplantation (mother), initially presenting a good graft response, with a 1.2mg/dl serum creatinine in the 2nd post-operative day (POD), but developing a progressive and rapid deterioration of the renal function in the 4th POD. A kidney biopsy was performed, and primary oxalosis was diagnosed. Despite the pyridoxine treatment and daily dialysis, the allograft was lost. Definitive treatment of PH1 consists in liver-kidney-transplantation, which must be performed as soon as possible. The knowledge of such disease among nephrologists is relevant, once patients might be better prepared to renal transplantation, in case the patient is admitted in the ambulatory with this diagnosis.

Keywords: Hyperoxaluria, Primary ; Renal Insufficiency; Kidney Transplantation.

REFERÊNCIAS

1. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, et al. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994;331:1553-58.
2. Coulter-Mackie MB, Rumsby G, Applegarth DA, Toone JR. Three Novel Deletions in the Alanine:Glyoxylate Aminotransferase Gene of Three Patients with Type I Hyperoxaluria. *Mol Genet Metab.* 2001;74:314-21.
3. Jamieson NV. The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997. The European PH1 transplant registry report. *J Nephrol.* 1998;11:36-41.
4. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int.* 2000;58:925-43.
5. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type I. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(Suppl 8):3-7.
6. van Woerden CS, Groothof JW, Wanders RJ, Waterham HR, Wijburg FR. From gene to disease: primary hyperoxaluria type I caused by mutations in the AGXT gene. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150(30):1669-72.
7. Coulter-Mackie MB, Applegarth D, Toone JR, Henderson H. The major allele of the alanine:glyoxylate aminotransferase gene: seven novel mutations causing primary hyperoxaluria type I. *Mol Genet Metab.* 2004;82:64-8.
8. Latta K, Brodehl J. Primary hyperoxaluria type I. *Eur J Pediatr.* 1990; 149:518-22.
9. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:986-91.
10. Hoppe B, Leumann E. Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:39-42.
11. Theodossiadis PG, Friberg TR, Panagiotidis DN, Gogas OS, Pantelia EM, Moschos MN. Choroidal neovascularization in primary hyperoxaluria. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:134-37.
12. Watts RW. Primary hyperoxaluria type I. *QJM.* 1994; 87:593-600.
13. arconi V, Mofid MZ, McCall C, Schwan I, Nousari HC. Primary hyperoxaluria: report of a patient with livedo reticularis and digital infarcts. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:16-8.
14. Vieira WP, et al. Manifestações musculoesqueléticas em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45:357-64.
15. Behnke B, Kemper MJ, Kruse HP, Müller-Wiefel DE. Bone mineral density in children with primary hyperoxaluria type I. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2236-39(4).
16. uarte MEL, Peixoto ALP, Pacheco A, Jorgetti V. Hiperplasia de mastócitos na oxalose óssea. *Rev Ass Med Brasil.* 1999;45(2):95-8.
17. de Pauw L, Toussaint C. Present state of combined liver and kidney transplantation in primary hyperoxaluria type I. *J Nephrol.* 1996;9:293-94.
18. Ellis SR, Hulton SA, McKiernan PJ, de Ville de Goyet J, Kelly DA. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type I in young children. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16: 348-54.
19. Broyer M, Brunner FP, Brynner H. Kidney transplantation in primary oxalosis: Data from the EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5:332-36.
20. Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, Ganschow R, Muller-Wiefel DE. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type I. *Pediatr Transplant.* 2000; 4: 177-81.