

Eritrocitose Pós-Transplante Renal: Relato de Caso

Renato André Digieri^{1*} , Américo Lourenço Cuvello Neto² , Andréa Santos Galvão¹ ,
Leonardo Victor Barbosa Pereira¹ , Precil Diego Miranda de Menezes Neves² ,
Pedro Renato Chocair¹ , Érico Souza de Oliveira¹ 

1.Hospital Alemão Oswaldo Cruz  – Serviço de Medicina Interna – São Paulo (SP) – Brasil.

2.Hospital Alemão Oswaldo Cruz  – Centro de Nefrologia e Diálise – São Paulo (SP) – Brasil.

*Autor correspondente: rd.haoc@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Jan. 03, 2025 | Aprovado: Fev. 03, 2025

RESUMO

Apresentamos o relato de caso de um paciente diagnosticado com eritrocitose pós-transplante renal, cuja ocorrência deve ser conhecida para que possa ser diagnosticada de forma acurada e corretamente tratada, preservando os pacientes de consequências relacionadas à hiperviscosidade sanguínea. A eritrocitose pós-transplante renal apresenta diversos fatores de risco, podendo ser assintomática ou manifestar-se de forma típica. Sua patogênese é multifatorial. O diagnóstico é realizado no contexto clínico apropriado, devendo necessariamente ser descartadas outras possíveis causas, algumas das quais potencialmente graves, como doenças proliferativas. A base do tratamento reside na administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina. Com tratamento adequado, tem bom prognóstico.

Descritores: Policitemia; Eritrocitose; Transplante Renal; Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina.

Post-Kidney Transplant Erythrocytosis: Case Report

ABSTRACT

We present the case report of a patient diagnosed with erythrocytosis after kidney transplantation, the occurrence of which must be known so that it can be accurately diagnosed and correctly treated, preserving patients from consequences related to blood hyperviscosity. It has several risk factors and can be asymptomatic or manifest in a typical form. The pathogenesis of erythrocytosis after kidney transplantation is multifactorial. The diagnosis is made in the appropriate clinical context, and other possible causes must necessarily be ruled out, some of which are potentially serious, such as proliferative diseases. The mainstay of treatment for erythrocytosis after kidney transplantation is the administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. With appropriate treatment, its prognosis is good.

Descriptors: Polycythemia; Erythrocytosis; Kidney Transplant; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor.

INTRODUÇÃO

A eritrocitose pós-transplante renal (EPTR) é uma ocorrência abordada na literatura médica há muitos anos. Sua incidência provavelmente decrescente pode tornar sua identificação mais demorada. No entanto, ainda persiste em percentual relevante de pacientes e, por isso, deve ser conhecida, para que o processo diagnóstico seja conduzido de forma adequada e o tratamento apropriado seja instituído. Relatamos um caso de EPTR em paciente investigado no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, seguido por breve revisão da literatura, abrangendo epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, patogênese, diagnóstico, tratamento e prognóstico dessa disfunção.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 66 anos, apresentou-se ao Setor de Pronto Atendimento em junho de 2024, com queixa de fadiga e dispnéia aos mínimos esforços há 5 dias. Interrogado sobre outros sintomas respiratórios, referia tosse seca discreta. Negava febre ou dor torácica.

O exame físico não trouxe alterações chamativas, exceto por estertores bibasais, com predomínio na base esquerda, além de hipoxemia leve.

Como antecedentes relevantes, o paciente informava hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, gota e transplante renal ocorrido em março de 2023. Não era diabético e negava tabagismo. Seu doador era falecido, com reatividade nula de anticorpos contra painel *human leukocyte antigen* (HLA). O tempo de isquemia fria foi de 23 horas, e a indução ocorreu com basiliximabe.

A doença renal crônica (DRC) que levou o paciente à insuficiência renal terminal relacionava-se com hipertensão de longa data, agravada pelo uso excessivo de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides devido à gota. Iniciou diálise em junho de 2021, com DRC em estágio V [critérios Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)]. Durante seu tempo de diálise, o paciente jamais necessitou de reposição de eritropoietina (EPO).

As medicações de uso contínuo do paciente compreendiam micofenolato de sódio, tacrolimo e prednisona, além de alopurinol, metoprolol e rosuvastatina.

Internado para investigação e tratamento, seus exames laboratoriais de admissão estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Exames laboratoriais de admissão.

Exames solicitados	Resultados e valores de referência
Eritrócitos	6,83 milhões/mm ³ (4,32-5,67)
Hemoglobina	20 g/dL (13,3-16,5)
Hematócrito	60,70% (39,2-49)
Hemoglobina corpuscular média	29,3 pg (27,7-32,7)
Volume corpuscular médio	88,9 fL (81,7-95,3)
Coefficiente de variação do volume eritrocitário	14,30% (11,8-14,1)
Leucócitos	10.990/mm ³ (3.650-8.120)
Plaquetas	244 mil/mm ³ (151 mil-304 mil)
Tempo de Protrombina (Razão Normalizada Internacional)	1,2 (0,9-1,1)
Tempo de tromboplastina parcial ativada (Paciente/Normal)	1,22 (0,91-1,20)
Dímeros D	541 ng/mL FEU (até 500)
Proteína C- reativa	2,24 mg/dL (> 1 para processos inflamatórios ou infecciosos)
Ureia	68 mg/dL (10-50)
Creatinina	1,44 mg/dL (0,7-1,3)
Filtração glomerular CKD-EPI	54 mL/min/1,73 m ² (> 60)
Troponina I – Ultrassensível	11 ng/L (< 19,8)
Sódio	134 mEq/L (136-145)
Potássio	3,8 mEq/L (3,5-4,5)
Peptídeo natriurético tipo B	42 pg/mL (até 100)
Influenza A e B – Teste rápido	Negativo (negativo)
PCR Sars-Cov-2	Não detectado (não detectado)

Fonte: Elaborada pelos autores.

Os níveis de hemoglobina (Hb) e hematócrito (HT) chamaram atenção, e uma curva desses parâmetros foi resgatada: em outubro de 2023, Hb = 14,8 g/dL com HT = 51,1%; em janeiro de 2024, Hb = 16,6 g/dL com HT = 55,4%.

Foi realizada tomografia computadorizada (TC) de tórax, que indicava opacidades em vidro fosco difusas, associadas a discreto padrão de atenuação em mosaico. Não foram observadas consolidações nem sinais de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

O ecodoppler cardiograma transtorácico realizado não mostrou disfunções relevantes para o quadro clínico.

O paciente evoluiu com taquipneia e estertores difusos. Foram solicitados novos exames laboratoriais, incluindo perfil de ferro (Fe) e desidrogenase lática (DHL), pesquisa de vírus respiratórios por detecção molecular, ultrassonografia (USG) de abdome total, pesquisa da mutação p.V617F no gene *JAK2*, pesquisa de citomegalovírus (CMV) por reação em cadeia da polimerase [*polimerase chain reaction* (PCR)] e dosagem plasmática de EPO. Foram realizadas três sangrias, aproveitando-se da facilidade de realização do procedimento, uma vez que o paciente estava internado e não apresentava contraindicações.

A USG de abdome total não sugeriu nódulos hepáticos ou renais, nem esplenomegalia. Na pesquisa de vírus, isolou-se rinovírus/enterovírus (o painel viral disponível não diferenciava entre os dois vírus). A pesquisa de CMV resultou negativa. Os resultados do perfil de Fe e DHL estão indicados na Tabela 2.

Tabela 2. Perfil Fe e DHL.

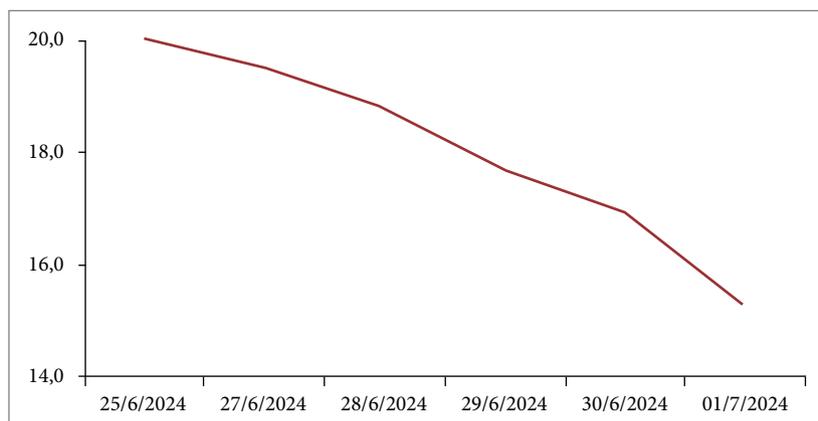
Exames solicitados	Resultados e valores de referência
Ferro sérico	87 mcg/dL (65-175)
Saturação de transferrina	34% (20-50)
DHL	195 U/L (135-225)

Fonte: Elaborada pelos autores.

O paciente já havia sido submetido, anteriormente, à USG com Doppler de artérias renais (nativas e transplantada), com resultado normal.

Não apresentava história de apneia obstrutiva do sono.

Após suporte clínico para a infecção viral respiratória, com redução da proteína C-reativa para 0,52 mg/dL, bem como medidas para redução da Hb para 15,3 g/dL, conforme indicado na Fig. 1, o paciente teve alta hospitalar no 7º dia da internação em bom estado, com hipóteses diagnósticas de (a) pneumonia por rinovírus/enterovírus e (b) EPTR para a alta concentração de Hb/HT flagrada nos exames admissionais.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 1. Evolução da Hb (g/dL).

O paciente recebeu prescrição domiciliar de enalapril (medicação na realidade iniciada já nos últimos dias da internação), além de orientações e solicitação de exames programados para o seguimento ambulatorial. Um dia após sua alta, foram conhecidos resultados de exames pendentes, conforme a Tabela 3.

Tabela 3. EPO e mutação *JAK2*.

Exames solicitados	Resultados e valores de referência
EPO	2,4 miU/mL (4,3-29)
<i>JAK2</i> , mutação p.V617F	Ausente (ausente)

Fonte: Elaborada pelos autores.

DISCUSSÃO

A EPTR é definida pela KDIGO como o achado de concentração de Hb acima de 17 g/dL ou HT superior a 51% em pacientes que receberam o enxerto. Ocorre na minoria dos pacientes transplantados, em faixa percentual variável de 2,5 a 22,2% dos casos, dependendo dos critérios de definição utilizados, usualmente entre 8 e 24 meses após a enxertia¹. Todavia, sua incidência pode estar diminuindo, sendo o uso disseminado de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), além da própria imunossupressão antiproliferativa, plausíveis explicações para isso².

Fatores de risco associados nem sempre são coincidentes na literatura e incluem sexo masculino, retenção de rins nativos, adequada eritropoiese antes do transplante, não rejeição do enxerto com filtração glomerular preservada, idade mais jovem, existência de período prévio de diálise e causa-base da doença renal (notadamente doença renal policística)^{1,3-6}. O transplante duplo simultâneo rim-pâncreas também parece aumentar o risco de EPTR⁷.

O paciente pode manifestar sinais e sintomas típicos da eritrocitose ou simplesmente ser assintomático, tendo seu diagnóstico firmado a partir de achado incidental. Sinais e sintomas típicos incluem mal-estar, cefaleia, fadiga, pletora, letargia e tonturas^{5,8}. Potenciais eventos tromboembólicos, venosos ou arteriais, são fonte de preocupação com pacientes não tratados, devido à hiperviscosidade sanguínea.

A patogênese da EPTR é multifatorial. São mecanismos implicados os níveis de EPO, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), andrógenos endógenos e outros fatores estimulantes da eritropoiese, como o fator de crescimento insulina-*like* 1 (IGF-1)

e o fator de células-tronco [*stem cell factor* (SCF)]. Os mecanismos descritos tanto podem ter influência isolada e direta sobre a eritropoiese quanto podem atuar de forma conjugada e dependente.

A EPO é um poderoso hormônio regulador da eritropoiese. A retenção renal pode gerar um excesso de EPO, uma vez que, embora os enxertos sofram ação do *feedback* hormonal negativo típico, os rins nativos parecem secretar EPO de forma “insensível”, em uma espécie de “hipereritropoietinemia terciária”¹. Entretanto, é necessário mencionar que nem todo paciente com EPTR apresenta altos níveis de EPO^{9,10}. O SRAA também é um estimulador da eritropoiese, como sugerem diversas observações em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão e DPOC, cuja elevada massa eritrocitária é reduzida quando o uso de IECAs é realizado de forma prolongada.¹ A angiotensina II, de forma particular, é fator de crescimento para células eritroides progenitoras, mas também age estimulando a secreção de EPO mesmo em estados de elevação de HT¹¹. Andrógenos exercem estímulo direto dose-dependente em progenitores eritroides, estímulo esse por sua vez inibido quando antagonistas androgênicos são administrados^{1,5,6}. Os níveis de IGF-1 estão positivamente correlacionados com valores de HT em pacientes urêmicos e transplantados. Em pacientes dialíticos com EPO indetectável, o IGF-1 é considerado um importante fator estimulante da eritropoiese¹. O SCF é uma citocina produzida por fibroblastos, células estromais, queratinócitos, células endoteliais e outras células de linhagens tumorais que, ligado ao seu receptor, denominado *c-kit*, age de forma sinérgica com outros fatores estimuladores de precursores eritroides. Seus valores séricos aumentados, conjugados com uma inadequada supressão de EPO, também têm impacto na EPTR¹².

O diagnóstico da EPTR envolve a confirmação de concentração de Hb e/ou HT em níveis superiores a 17 g/dL e 51%, respectivamente, no contexto clínico apropriado. Causas de eritrocitose não ligadas ao transplante devem ser excluídas, incluindo neoplasias, tais como câncer de mama, renal ou hepatocelular, além de apneia obstrutiva do sono e doença pulmonar significativa. É necessário avaliar possível estenose de artéria renal. A dosagem de EPO não é comumente parte da avaliação diagnóstica, já que, como mencionado em parágrafo anterior, nem sempre a EPTR está relacionada com altos níveis de EPO⁵.

Conquanto haja casos de remissão espontânea estimados em menos de um quarto dos pacientes, a base do tratamento da EPTR reside na administração de IECAs ou BRAs^{1,3,4,5,8}. O nadir de HT normalmente é alcançado em 3 meses de tratamento, podendo haver recorrência após descontinuação da terapia, embora haja casos reportados (20 a 30%) de não recorrência¹. Adicionalmente, o tratamento também contribui para a diminuição de microalbuminúria, que por vezes se desenvolve no pós-transplante juntamente com a EPTR³. Há relatos, porém, de refratariedade no tratamento com IECAs ou BRAs, cuja percentagem é variada, chegando a 22% dos casos⁸. A segunda linha de tratamento envolve flebotomia ou teofilina⁵. A flebotomia pode gerar deficiência de Fe, enquanto a teofilina, medicação antagonista de adenosina, apresenta efeitos colaterais que podem impactar a qualidade de vida, tais como cefaleia, ansiedade e insônia^{1,5}. Como última opção, pode-se pensar na substituição de imunossupressão, fazendo uso, por exemplo, de sirolimus, um inibidor de *mTOR* que, não obstante, também apresenta potencial relevante de efeitos colaterais⁵.

Com relação a impactos prognósticos da EPTR, uma meta-análise indica que, com diagnóstico precoce e tratamento apropriado, a sobrevida do enxerto e a mortalidade do paciente não se alteram de forma significativa em longo prazo, quando comparadas às de pacientes transplantados que não desenvolvem EPTR¹³.

CONCLUSÃO

Faz-se necessário o conhecimento da EPTR, para que investigações diagnósticas no contexto clínico sugestivo sejam realizadas de maneira direcionada, adequada e com menor dispêndio de tempo e recursos. O tratamento, em geral simples e de baixo custo, tende a assegurar inalterabilidade do prognóstico de longo prazo para o paciente transplantado, quando comparado ao paciente transplantado que não desenvolve tal condição.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo: Digieri RA, Chocair PR, Oliveira ES; **Concepção e design:** Digieri RA, Galvão AS, Oliveira ES; **Análise e interpretação dos dados:** Digieri RA, Oliveira ES; **Redação do artigo:** Digieri RA, Neves PDMM, Oliveira ES, Chocair PR; **Revisão crítica:** Digieri RA, Chocair PR, Oliveira ES; **Aprovação final:** Digieri RA, Cuvello Neto AL, Pereira LVB, Chocair PR, Oliveira ES.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados ou analisados neste estudo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int*, 2003; 63(4): 1187-94. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00850.x>
2. Kiberd BA. Post-transplant erythrocytosis: a disappearing phenomenon? *Clin Transplant*, 2009; 23(6): 800-6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00947.x>
3. Mulhern JG, Lipkowitz GS, Braden GL, Madden RL, O'Shea MH, Harvilchuck H, et al. Association of post-renal transplant erythrocytosis and microalbuminuria: response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Nephrol*, 1995; 15(4):318-22. <https://doi.org/10.1159/000168856>
4. Galvão MM, Romão Júnior JE, Sabbaga E. Tratamento da eritrocitose pós-transplante renal com bloqueadores da enzima de conversão. *J Bras Nefrol*, 1996 [acesso em 02 Janeiro 2025]; 18(3): 243-7. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/12/269678/jbn_v18n3-1-243-247.pdf
5. Alzoubi B, Kharel A, Machhi R, Aziz F, Swanson KJ, Parajuli S. Post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation: a review. *World J Transplant*, 2021;11(6): 220-30. <https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i6.220>
6. Hofstetter L, Rozen-Zvi B, Schechter A, Raanani P, Itzhaki O, Rahamimov R, et al. Post-transplantation erythrocytosis in kidney transplant recipients – A retrospective cohort study. *Eur J Haematol*, 2021; 107(6): 595-601. <https://doi.org/10.1111/ejh.13696>
7. Guerra G, Indahyung R, Bucci CM, Schold JD, Magliocca JF, Meier-Kriesche HU. Elevated incidence of posttransplant erythrocytosis after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2010; 10(4): 938-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03012.x>
8. Vishnu P, Moreno Vanegas Y, Wadei HM, Rivera CE. Post-transplant erythrocytosis refractory to ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *BMJ Case Rep*, 2018;2018:bcr2018224622. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224622>
9. Gaston RS, Julian BA, Curtis JJ. Posttransplant erythrocytosis: an enigma revisited. *Am J Kidney Dis*. 1994 Jul; 24(1): 1-11. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80153-3](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80153-3)
10. Wang AY, Yu AW, Lam CW, Yu LM, Li PK, Goh J, et al. Effects of losartan or enalapril on hemoglobin, circulating erythropoietin, and insulin-like growth factor-1 in patients with and without posttransplant erythrocytosis. *Am J Kidney Dis*, 2002; 39(3) :600-8. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.31404>
11. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis*, 2010; 56(3): 558-65. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.042>
12. Kiykim AA, Genctoy G, Horoz M, Tiftik NE, Gok E, Altun B, et al. Serum stem cell factor level in renal transplant recipients with posttransplant erythrocytosis. *Artif Organs*, 2009; 33(12): 1086-90. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2009.00823.x>
13. Mekraksakit P, Boonpheng B, Leelaviwat N, Duangkham S, Deb A, Kewcharoen J, Nugent K, Cheungpasitporn W. Risk factors and outcomes of post-transplant erythrocytosis among adult kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2021 Nov; 34(11): 2071-2086. <https://doi.org/10.1111/tri.14016>