

Tratamento com plasmaférese da glomerulosclerose segmentar focal recorrente após transplante renal. Relato de caso*

Treatment with plasmapheresis of focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation applicant. Case report

Juliana Alencar Simm¹, Milena Perez Moreira¹, João Kleber de Almeida Gentile², Fábio Lino³, Alexandre Szulman⁴

*Recebido do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-FMO), São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) é uma doença progressiva e sem tratamento curativo, levando ao longo da sua progressão à insuficiência renal crônica (IRC) e a outras complicações, sendo a plasmaférese um dos poucos recursos terapêuticos. O objetivo deste estudo foi relatar um caso em que a plasmaférese terapêutica foi utilizada durante o acompanhamento do paciente, mostrando a recorrência da doença mesmo em uso contínuo da plasmaférese.

RELATO DE CASO: Paciente do sexo masculino, 13 anos, diagnosticado com GESF e importante comprometimento da função renal, submetido a transplante com posterior rejeição e piora do quadro, sendo submetido à seções periódicas de plasmaférese frente a constante piora clínica e às poucas opções terapêuticas.

CONCLUSÃO: Ainda controversa, a plasmaférese é indicada no tratamento da GESF recorrente. A intervenção precoce em pacientes transplantados com GESF recorrente é capaz de mudar o prognóstico ao longo da evolução para IRC. Neste paciente não apresentou resposta satisfatória ao tratamento, mesmo sendo realizadas sessões pré e imediatamente após o segundo transplante e ao longo de seu acompanhamento com o objetivo de diminuir a proteinúria e a recorrência.

Descritores: Glomerulosclerose segmentar focal, Insuficiência renal, Plasmaférese, Síndrome nefrótica.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a progressive disease without curative treatment, bringing along their progression to chronic renal failure (CRF) and other complications, plasmapheresis one of the few therapeutic resources. The aim of this study was to report a case in which the plasma therapy was used during the monitoring of the patient showing recurrence of disease even in continuous use of plasmapheresis.

CASE REPORT: Male patient, 13 years, diagnosed with FSGS with significant renal disease underwent renal transplant rejection and subsequent worsening of symptoms, underwent plasmapheresis front sections of the periodic steady worsening clinical and few therapeutic options.

CONCLUSION: Still controversial, plasmapheresis is indicated for the treatment of FSGS. Early intervention in transplant patients with recurrent FSGS is capable of changing the prognosis during the evolution to CRF. The patient showed no satisfactory response to treatment with plasmapheresis, although sessions held before and immediately after the second transplant and throughout their follow in order to reduce proteinuria and the recurrence.

Keywords: Focal segmental glomerulosclerosis, Nephritic syndrome, Plasmapheresis, Renal failure.

INTRODUÇÃO

A glomerulosclerose segmentar focal (GESF) é a causa mais comum de síndrome nefrótica primária, sendo caracterizada por um padrão de lesão glomerular com o surgimento de esclerose com colapso capilar em menos de 50% dos glomérulos renais e em parte das alças de cada glomérulo acometido.

Em geral, a evolução da GESF não tratada consiste em proteinúria progressiva e declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), desenvolvendo insuficiência renal crônica (IRC) terminal dentro de 5 a 20 anos, após a manifestação inicial da doença.

O tratamento de escolha para a doença renal terminal é o transplante; entretanto o risco de recorrência é de 15% a 50% dos casos, geralmente ocorrendo no primeiro mês após o transplante, sendo considerado de mau prognóstico, com evolução para doença renal terminal dentro de cinco anos em mais de 30% dos pacientes.

Não há consenso sobre o tratamento da recorrência da GESF, sendo que em muitos casos a plasmaférese ou imunossupressão são

1. Médica Estagiária do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-FMO). São Paulo, SP, Brasil

2. Graduando do Curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID); Interno do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE-FMO). São Paulo, SP, Brasil

3. Diretor Médico do Serviço de Hemoterapia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-FMO). São Paulo, SP, Brasil

4. Médico Assistente do Serviço de Hemoterapia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE-FMO). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 18 de março de 2010

Aceito para publicação em 19 de maio de 2010

Conflito de interesses: Nenhum; Fontes de fomento: Nenhuma.

Endereço para correspondência:

Juliana Alencar Simm

Av. Macuco, 184 AP 52 - Indianópolis

04523-000 São Paulo, SP.

E-mail: juliana_simm@hotmail.com

iniciados em combinação com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e intensificada a imunossupressão com ciclofosfamida e altas doses de ciclosporina. O uso da plasmáfere em GESF é baseado na evidência de que a proteinúria é mediada por um fator de permeabilidade da membrana basal glomerular. Devido ao insucesso da plasmáfere no tratamento da GESF em rins nativos, esta vem sendo frequentemente empregada como terapia para sua recorrência no aloenxerto, sendo considerada, dentre outros como o tratamento de escolha nesta condição^{1,2}.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com diagnóstico de GESF, submetido a dois transplantes renais e após, iniciou-se plasmáfere como medida terapêutica para a proteinúria recorrente. Observou-se, que mesmo com o início precoce do procedimento após o segundo transplante, houve persistência da proteinúria durante o seguimento de três anos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 13 anos, estudante, em acompanhamento pelos serviços de Nefrologia Pediátrica e Hematologia deste hospital desde março de 2000, com diagnóstico de GESF por biópsia renal realizada neste serviço.

Nos exames da época do diagnóstico apresentava proteinúria de 24 horas de 2,0 g/24h. Realizou tratamento com corticosteroide e agentes imunossupressores (tacrolimus e micofenolato mofetil) sem sucesso.

Iniciou diálise peritoneal em outubro de 2001, quando apresentou creatinina de 12,9 mg/dL e ureia de 181 mg/dL. Na ocasião apresentava proteinúria de 7,9 g/24h e depuração de creatinina

de 9,3 mL/min/1,73m² SC (superfície corporal).

Foi submetido à transplante de doador vivo em 2002. A imunossupressão foi realizada com tacrolimus, ciclosporina e prednisona. Evoluiu com rejeição celular aguda no 15º dia após o transplante, evidenciado pela piora da função renal, identificado por biópsia renal. Diante do quadro de recorrência optou-se pelo início de sessões de plasmáfere terapêutica quando apresentou proteinúria de 8,45 g/24h e creatinina 7,45 mg/dL.

Eram realizadas sessões de plasmáfere sempre que havia piora clínica e da função renal nos quadros de recorrência, sendo trocado o limite máximo permitido de 8 cm³/kg de peso repostado com solução cristaloide (solução fisiológica a 0,9%). Em 2006 submeteu-se ao segundo transplante renal de doador vivo. Realizou sessões de plasmáfere pré e após o segundo transplante. Os dados laboratoriais pré e pós-transplantes, assim como pré e pós-sessões de plasmáfere durante os três anos de seguimento (2006, 2007 e 2008), estão apresentados nas tabelas 1, 2 e 3.

A plasmáfere foi realizada com o equipamento Fresenius modelo AS 104 (Germany), de fluxo contínuo, acoplada ao paciente por meio de cateter central de duplo lúmen para retirada e reinfusão sanguínea. O paciente não apresentou nenhum sintoma clínico ou intercorrências durante os procedimentos.

Nos gráficos 1, 2 e 3 podem ser observados que não houve melhora significativa da proteinúria após o período de acompanhamento de três anos, assim como os níveis de creatinina, mesmo com intervalo menor entre as sessões de plasmáfere. Os níveis de proteinúria não apresentaram valores menores que 3,7 g/24h durante o acompanhamento do paciente, não havendo redução significativa, mesmo alternando a frequência das sessões de plasmáfere.

Tabela 1 – Exames laboratoriais e correlação com os dias após transplante renal e seções de plasmáfere⁹

Ano/2006	03/04	06/04	08/04	13/04	27/04	08/05	22/05	05/06	12/06	11/09	22/09	02/10
Dias pós 2º TX	0	3	5	10	24	35	49	63	70	160	171	181
Hemoglobina (g/DL)	13,2	10,3	8,2	9,3	9,2	8,8	9,4	9,8	9,7	11	8,9	7,7
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	12.900	14.200	9.000	21.900	18.200	8.900	11.900	13.900	10.400	8.420	5.320	2.840
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	310	355	331	640	408	339	422	579	404	243	223	407
Ureia (mg/dL)	106	52	86	62	82	93		93	106	109	70	48
Creatinina (mg/dL)	7,4	1,5	1,4	1,3	1,8	1,9	1,6	2,2	2	2,4	2,2	1,9
Proteína urinária				3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+		3+
Ptn (g/24horas)	16,67	5,55	4,7	11,44	8,78	12	9,23	10,01	12,19	6,88	5,5	3,7
Plasmáfere	PF		PF		PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF

TX = transplante renal; Ptn = proteinúria

Tabela 2 – Exames laboratoriais e correlação com os dias após o transplante renal e as seções de plasmáfere

Ano/2007	22/01	12/02	05/03	23/04	21/05	18/06	02/07	30/07	08/10	05/11	10/12
Dias pós 2º TX	293	324	345	394	422	450	464	492	562	590	625
Hemoglobina (g/DL)	8,7	8,8	8,9	8,8	8,7	8,9	8,5	8,5	9,6	9,9	9,8
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	6.780	8.210	7.450	8.010	9.950	9.780	8.900	7.000	8.200	8.180	10.030
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	491	439		505	524	590	535	464	433	452	497
Ureia (mg/dL)	67	114	96	90	84	103	109	55			162
Creatinina (mg/dL)	2,9	3,2	3	3,5	2,8	3,8	3,2	2,4	3,8	3,5	3,6
Proteína urinária	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+
Ptn (g/24horas)	8,33	7,74	10,78	7,74	6,4	6,3	7,68	4,6	5,6	4,13	4,3
Plasmáfere			PF	PF	PF		PF	PF			

TX = transplante renal; Ptn = proteinúria

Tabela 3 – Exames laboratoriais e correlação com os dias após o transplante renal e as seções de plasmaférese

Ano/2008	14/01	03/03	10/03	24/03	07/04	14/04	28/04	09/06	14/07	25/08	29/09	03/11	08/12
Dias pós 2º TX	660	680	687	701	715	722	736	778	813	855	890	925	961
Hemoglobina (g/DL)	10,3	10,6	10,8	8,9	8,7	8,3	7,6	7,7	9,3	11,7	11,1	9,9	8,7
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	9.800	8.390	7.450	9.310	9.340	8.950	8.840	8.300	7.910	8.940	10.500	8.560	8.330
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	410	369	421	512	460	418	391	558	469	470	433	358	365
Ureia (mg/dL)	110		133	97	125	139	124	555	123	170	132	132	122
Creatinina (mg/dL)	3,7	3,6	5,2	3,6	3,9	3,8	3,3	4,5	2,7	3,6	3,3	3,2	3
Proteína urinária	3+	3+	3+	2+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+
Ptn (g/24horas)	4,92	9,01	9,49	4,56	8,67	5,43	5,59	4,41	11,11	5,25	7,31	7,73	10,84
Plasmaférese	PF		PF	PF	PF								

TX = transplante renal; Ptn = proteinúria

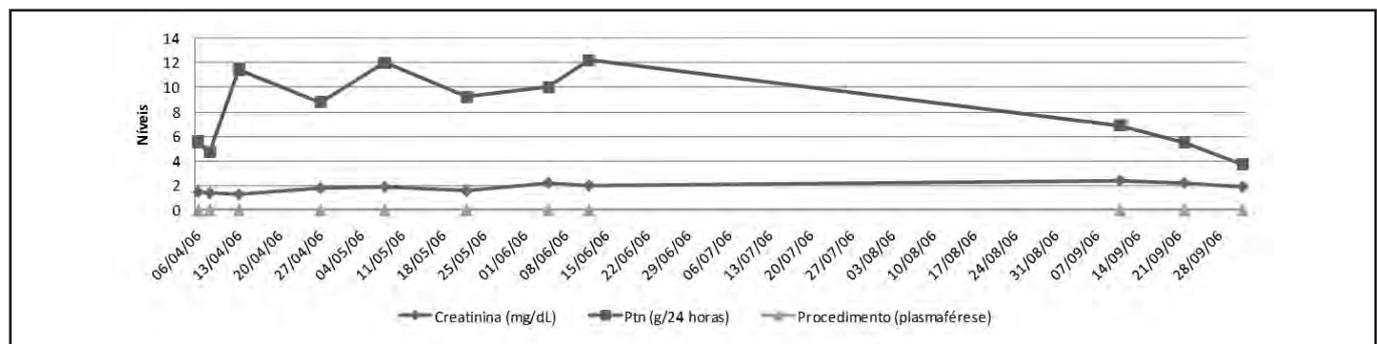


Gráfico 1 – Influência da plasmaférese nos níveis de creatinina e proteinúria de 24 horas em 2006.

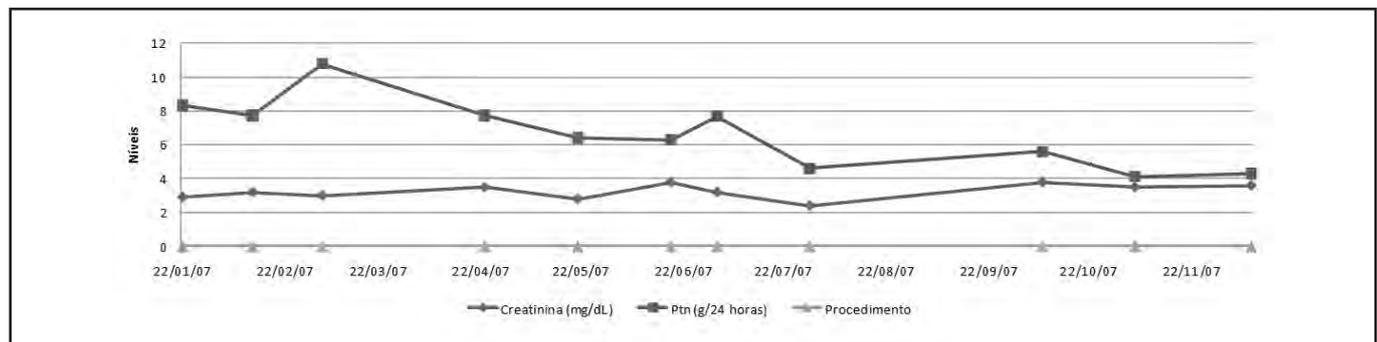


Gráfico 2 – Influência da plasmaférese nos níveis de creatinina e proteinúria de 24 horas em 2007.

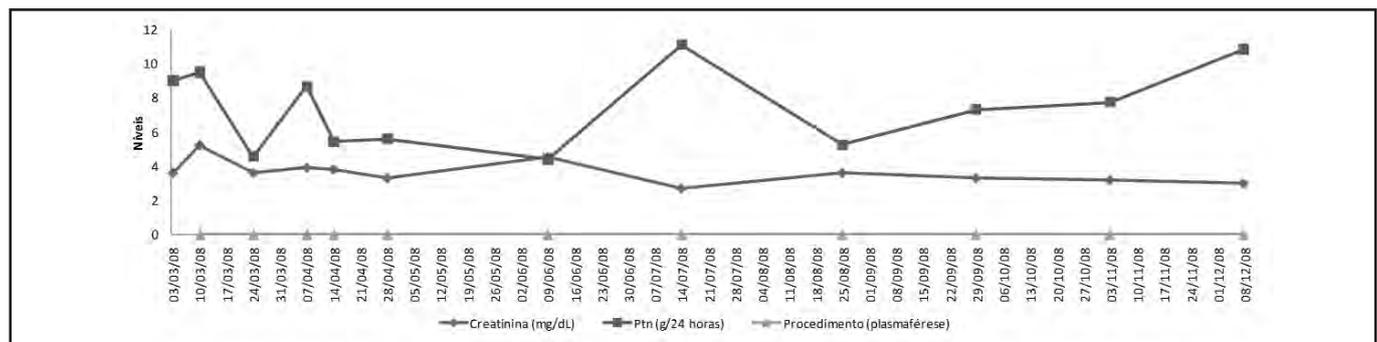


Gráfico 3 – Influência da plasmaférese nos níveis de creatinina e proteinúria de 24 horas em 2008.

Os níveis de creatinina mantiveram-se entre 1,9 e 4,5 mg/dL, sendo que o paciente manteve-se não dialítico após o primeiro transplante. Houve piora dos níveis de creatinina no primeiro ano após o primeiro transplante e após períodos mais espaçados entre as sessões de plasmaférese. O paciente continua em acompanhamento, realizando sessões de plasmaférese semanais.

DISCUSSÃO

Relatos de casos clínicos descrevendo a experiência com inúmeras terapias para recorrência da GESF após transplante continuam a aparecer na literatura. O tratamento com glicocorticoides permanece sendo de primeira linha para GESF³. A plasmaférese vem sendo usada como tratamento da GESF recorrente, baseando-se no conceito de que a presença de um fator humoral circulante pode ser capaz de aumentar a permeabilidade capilar glomerular à albumina *in vitro*, sendo que a retirada desse fator através da plasmaférese terapêutica poderia resultar em diminuição da proteinúria e estabilização de função renal.

Neste estudo, verificou-se que a partir do segundo transplante, foram iniciadas as sessões de plasmaférese pré e imediatamente pós-transplante conforme evidenciado por Greenstein e col.⁴ após estudo em crianças com síndrome nefrótica recorrente após transplante renal por GESF, sendo que cinco de seis pacientes tratados com plasmaférese entraram em remissão após um total de sessões que variou entre 12 e 73, sendo realizada a plasmaférese em até 48h do início do quadro.

Entretanto, o paciente do presente estudo evoluiu com persistência dos índices de proteinúria em níveis nefróticos, apresentando recorrência da GESF. Pacientes jovens e do sexo feminino, níveis de proteinúria pré-transplante de $7,0 \pm 1,8$ g/dL e tempo entre o diagnóstico e início de diálise de $3,1 \pm 1,1$ anos são fatores de risco para a recorrência de GESF⁵.

Feld e col.⁶ relataram em estudo com oito pacientes corticoides resistentes portadores de GESF idiopática, comprovada por biópsia, que todos os pacientes foram submetidos a seis sessões de plasmaférese em um período de duas semanas. Dos oito pacientes, apenas dois apresentaram diminuição dos níveis de proteinúria (remissão parcial), sendo que um deles apresentou diminuição transitória com retorno da proteinúria para os níveis pré-plasmaférese após dois meses do final do estudo.

Mitwalli⁷ observou a resposta terapêutica da plasmaférese associada à corticoterapia e ciclofosfamida, por via venosa, em pacientes com GESF idiopática, resistentes à imunossupressão prévia. Dos 11 pacientes estudados, oito responderam ao tratamento instituído com remissão total, mantendo a função renal estável durante todo o período de observação, enquanto os outros três pacientes não responderam à plasmaférese.

Análise retrospectiva de 13 casos feita por Matalon e col.⁸ em pacientes portadores de GESF, submetidos à transplante renal alogênico, mostrou que um paciente teve resposta com-

pleta após plasmaférese, três tiveram resposta parcial e três ficaram dependentes da plasmaférese, sendo que estes iniciaram o procedimento 30 dias após a recorrência de GESF, enquanto isso, sete dos oito pacientes não respondedores iniciaram a plasmaférese após 42 dias ou mais.

Ponticelli, Campise e Tarantino⁹ relataram três casos de pacientes, sendo que um deles, ao iniciar quadro de síndrome nefrótica após transplante, iniciou plasmaférese precoce, inicialmente uma vez ao dia na primeira semana, sendo gradualmente diminuída para uma vez na semana por dois meses. Evoluiu com piora da proteinúria e do quadro clínico, sendo novamente encurtado o intervalo do tratamento. Apesar da melhora da proteinúria, se manteve em nível subnefrótico após sete anos de tratamento, quando interrompeu por conta própria.

Alguns autores ainda citam a plasmaférese como medida de profilaxia para proteinúria recorrente na GESF antes do transplante renal, sendo sua indicação ainda controversa frente aos poucos casos descritos na literatura.

Ficou evidente a partir desses dados que o início precoce da plasmaférese terapêutica melhora a evolução da doença, melhorando o prognóstico e consequentemente acarretando menor número de sessões necessárias para garantir a remissão.

Entretanto, no presente caso, mesmo após três anos de seguimento clínico com sessões de plasmaférese com intervalos pré-determinados não foi observada remissão completa da doença, se mantendo com níveis elevados de creatinina e persistência da proteinúria na maior parte do tempo em valores nefróticos.

REFERÊNCIAS

1. Moraes MC, Roveri EG, Oliveira LC, et al. Plasmaférese como tratamento de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) recorrente após transplante renal - relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(2):193-97.
2. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulation factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996;334(14):834-78.
3. Pollak MR. Focal segmental glomerulosclerosis: recent advances. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(2):138-42.
4. Greenstein SM, Delrio M, Ong E, et al. Plasmapheresis treatment for recurrent focal sclerosis in pediatric renal allografts. *Pediatr Nephrol* 2000;14(12):1061-5.
5. Sener A, Bella AJ, Ngan C, et al. Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clin Transplant* 2009;23(1):96-100.
6. Feld SM, Figueroa P, Savin V, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2):230-7.
7. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transpl* 1998;13(6):1524-88.
8. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001;56(4):271-8.

9. Ponticelli C, Campise M, Tarantino A. The different patterns of response to plasmapheresis of recurrent focal and segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2002;34(8):3069-71.
10. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, et al. Effect of pre-and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 2001;71(5):628-33.
11. Löwik MM, Groenen PJ, Levtchenko EN, et al. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis--a review. *Eur J Pediatr* 2009;168(11):1291-304.
12. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009;24(11):2097-108.
13. Arias LF, Vieco BE, Artela AA. Expresión de nefrina, podocina y α -actinina-4 en tejido renal de pacientes con proteinuria. *Nefrología* 2009;29(6):569-75.
14. Lavin PJ, Gbadegesin R, Damodaran TV, et al. Therapeutic targets in focal and segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(4):386-92.
15. Reidy K, Kaskel FJ. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(3):350-4.
16. Gipson DS, Gibson K, Gipson PE, et al. Therapeutic approach to FSGS in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22(1):28-36.
17. Rerolle JP, Hertig A, Nguyen G, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney Int* 2000;58(5):1841-50.