

Resistência à eritropoetina em paciente com IRC e ectasia vascular gástrica

Authors

Desiree Ji Re Lee¹
 Juliana Fragata²
 José Osmar Medina Pestana¹
 Sergio Draibe¹
 Maria Eugênia Canziani¹
 Miguel Cendoroglo¹
 Miguel Ângelo de Góes Jr.^{1,2}

¹ Universidade Federal de São Paulo.

² Hospital do Rim.

Submitted on: 10/22/2014.

Approved on: 10/23/2014.

Correspondence to:

Miguel Angelo Góes.
 Division of Nephrology,
 Federal University of São Paulo,
 UNIFESP
 Divisão de Nefrologia,
 Universidade Federal de São
 Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
 E-mail: miguel.angelo@unifesp.br
 Tel: 55-11-5084-6836. Fax: 55-11-
 59041684.

DOI: 10.5935/0101-2800.20150062

RESUMO

Observou-se um caso de resistência à eritropoetina recombinante humana causada por Ectasia Vascular Antral Gástrica em uma mulher de 40 anos de idade, com doença renal terminal em hemodiálise. Alguns fatores associados, tais como a doença autoimune, hemólise, doenças cardíacas e hepáticas foram descartados no exame físico e exames complementares. O diagnóstico é baseado na história clínica e aspecto endoscópico de estômago em melancia. Os achados histológicos são proliferação fibromuscular e ectasia capilar com trombose microvascular da lâmina própria. No entanto, esses achados histológicos não são necessários para confirmar o diagnóstico. Ectasia Vascular Antral Gástrica é uma condição séria e deve ser considerada em pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise com anemia refratária e resistência à eritropoetina humana recombinante porque é potencialmente curável com o método de tratamento endoscópico específico ou por meio de procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: anemia refratária; ectasia vascular gástrica antral; eritropoetina; insuficiência renal crônica.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 40 anos com doença renal terminal (DRT) por hipertensão, em tratamento por hemodiálise no Hospital do Rim e Hipertensão-UNIFESP, desde 2006 vinha apresentando anemia, resistência à eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) e necessidade de transfusões

de sangue duas vezes por semana nos últimos quatro meses.

Ela não tinha história de hematúria, doença gastrointestinal, cardíaca, hepática ou doença do colágeno. Medicamentos incluídos: sacarato de hidróxido de ferro III endovenoso (100 mg por semana), rHuEPO subcutânea (484 UI/kg/semana), folato oral, complexo B, amlodipina, atenolol, sevelamer e omeprazol. Valores de Kt/V = 1,3 a 1,5 nos últimos três meses.

Ao longo dos últimos dois meses, a paciente queixou-se de astenia e fraqueza progressivas. Ela sofreu um episódio de hematêmese e hipotensão (pressão arterial média: 49 mmHg) durante a sessão de diálise.

Ao exame físico observou-se palidez das mucosas e taquidispnéia. Não havia sinal de doença hepática crônica e o exame retal foi positivo para melena. Não havia nenhum fenômeno de Raynaud. Os exames hematológicos mostraram uma diminuição acentuada na hemoglobina (Hb) de 9,6 g/dL para 4,8 g/dL; hematócrito de 31% para 15,6% e reticulocitose (2,8%). Observamos também redução no volume corpuscular médio (72 m³), Hb Corpuscular Médio normal (25 pg) e Concentração média Corpuscular de Hb (29%). Ela também tinha um RDW de 16,2%, contagem normal de plaquetas (221.000 mm³), tempo de tromboplastina parcial ativada (28 segundos) e Razão Normalizada Internacional (RNI1.1).

A paciente foi transferida para a unidade de cuidados intensivos devido a uma instabilidade hemodinâmica e necessitou quatro unidades de concentrado de hemácias para tratar anemia e solução cristalóide (2,5 L de solução salina).

Outros achados laboratoriais mostraram bilirrubina total normal (0,9 mg/dL). Albumina do sangue estava em 3,4 mg/dL. A proteína C-reativa estava em 1,1 mg/dL. Durante a internação e avaliação, observados baixos níveis de ferro (28 mg/dL) e saturação de transferrina (16%), com altos níveis de ferritina (860 mg/L) e haptoglobina normal (118,2 mg/dL). Teste de Coombs direto e indireto foram negativos. Não observamos nenhum esquizócito. Notamos que as concentrações séricas de cianocobalamina (284 pg/mL) e ácido fólico (7,80 nmol/L) estavam normais.

Os anticorpos antinucleares estavam negativos. O ecocardiograma transtorácico mostrou hipertrofia ventricular esquerda leve (144 g/m² índice de massa do ventrículo esquerdo), não havia alteração no relaxamento do ventrículo esquerdo e a fração de ejeção estava em 64%. A radiografia de tórax estava normal. O exame de sangue oculto nas fezes foi positivo. O mielograma revelou um crescimento excessivo de células eritróides.

A tomografia computadorizada contrastada do abdome e pelve não revelou qualquer patologia gastrointestinal significativa. A arteriografia mesentérica não mostrou qualquer evidência de hemorragia e mostrou pinçamento na artéria esplênica.

Mais tarde, ela apresentou melena recorrente, hematêmese e hipotensão (pressão arterial média: 54 mmHg). A colonoscopia estava normal e a endoscopia gastrointestinal superior mostrou esofagite erosiva distal e intensa gastrite erosiva antral. Não havia varizes esofágicas. Ela continuou a ter redução em seus níveis de hemoglobina e foi transfundida com 40 unidades de concentrado de hemácias, realizado em 98 dias.

Os resultados da segunda endoscopia gastrointestinal superior foram: aparência normal do piloro e das dobras antrais longitudinais

contendo listras visíveis de vasos de vermelhos em ectasia, tortuosos e com sangramento (estômago em melancia- Figura 1). Realizamos tratamento com terapia da coagulação do plasma com argônio (Figura 2). Um mês após a terapia endoscópica não houve necessidade de transfusão de concentrado de hemácias e a concentração de Hb estabilizou em 10,2 g/dL e não houve hipotensão arterial durante a hemodiálise.

Figura 1. Estômago em melancia - região antral do estômago com vasos dilatados e sinais de sangramento ativo.

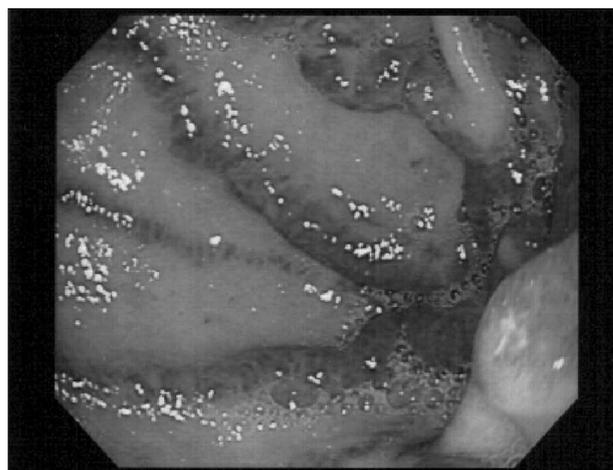
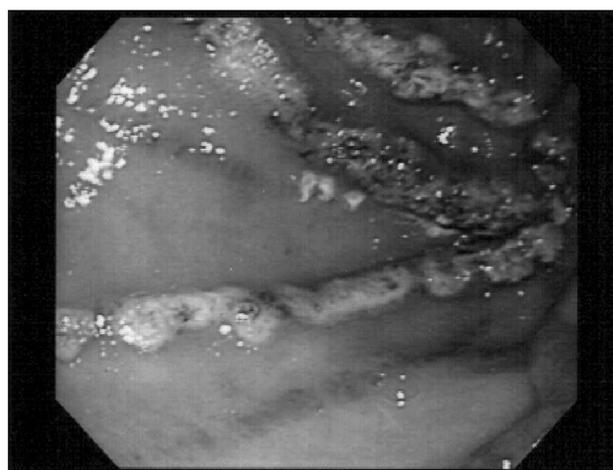


Figura 2. Não houve sangramento após o tratamento com coagulação do plasma por argônio.



DISCUSSÃO

Encontramos um caso interessante de resistência à rHuEPO causada por GAVE diagnosticada por endoscopia em paciente com DRT em hemodiálise com dose adequada.

Uma resposta inadequada a agentes estimuladores da eritropoiese (AEE) pode estar associada a um aumento na mortalidade¹. A deficiência de ferro é a causa mais comum de resposta inadequada à terapia com AEE, que pode ser devido a perda de sangue.^{1,2}

Observou-se perda de sangue gastrointestinal por exame retal que foi positivo para melena e presença de sangue oculto nas fezes nesta paciente, que necessitou de transfusão de sangue para repor uma perda aguda.³ É necessário tratar a causa do sangramento e controlar as reservas de ferro para alcançar concentração de Hb entre 10,0 e 12,0 g/DL⁴ com o uso de AEE.⁵

Consequentemente houve resistência à rHuEPO devido a deficiência de ferro, demonstrado pela diminuição do volume corpuscular médio, reduções na concentração de ferro sérico e na saturação de transferrina.

GAVE é uma causa rara de hemorragia digestiva alta, responsável por 4% de hemorragia digestiva alta não-varicosa e associada com hemorragia oculta aguda ou crônica que se manifesta como anemia por deficiência de ferro.⁶ A GAVE foi primeiro descrita por Rider *et al.* em 1953 e definida como estômago em melancia por Jabbari *et al.* em 1984 para descrever a aparência endoscópica clássica.⁶⁻⁸

Há duas formas principais de GAVE.^{6,9} A variedade difusa apresenta ectasia vascular que se estende desde a região proximal do estômago para o antro com manchas eritematosas secundárias de vasos dilatados que são difusamente localizados e é geralmente associada à cirrose e hipertensão portal. A clássica aparência de estômago em melancia se apresenta com estrias eritematosas proeminentes que atravessam o antro. Os pacientes não-cirróticos são mais propensos a ter a forma clássica de estômago em melancia.⁶⁻⁹

A etiologia da síndrome GAVE permanece desconhecida e tem sido associado a diversos estados patológicos, incluindo doença autoimune (por exemplo, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, gastrite atrófica com anemia perniciosa), insuficiência renal, doença cardíaca, cirrose hepática e transplante de medula óssea.^{6,9-11}

Nesta paciente alguns fatores foram descartados, tais como doença autoimune, coagulopatia, inflamação evidente, deficiência de vitaminas, hemólise, doença hepática ou cardíaca, por meio de exame físico e exames laboratoriais.

O diagnóstico de GAVE é baseado na história clínica e no aspecto endoscópico. A proliferação fibromuscular e a ectasia capilar com trombose microvascular da lâmina própria representam a marca histológica da GAVE.^{9,10}

Os achados histológicos não são necessários para confirmar o diagnóstico, mas podem ser úteis. Westerhoff *et al.*¹² descreveram uma coloração imuno-histoquímica para marcadores vasculares CD31 e CD34, bem como para o marcador CD61 de plaquetas, para ajudar a destacar o aumento da densidade de microvasos da mucosa e microtrombos. Esta técnica pode ajudar a distinguir a GAVE de gastropatia portal hipertensiva quando a endoscopia não apresentou aparência típica de GAVE.

A paciente atual tem a forma clássica de GAVE (estômago em melancia), observada no segundo exame endoscópico (Figuras 1 e 2) e apresenta insuficiência renal terminal como fator predisponente ao estômago em melancia, mas ela é mais jovem do que os pacientes relatados anteriormente, o que torna o caso atípico.

O estômago em melancia pode ser erroneamente interpretado como gastrite erosiva e hemorrágica do antro como observado na primeira endoscopia nesta paciente.¹⁰

O tratamento para GAVE varia entre tratamento de suporte, tratamento clínico, tratamento endoscópico, até cirurgia.

Coagulação do plasma por argônio (CPA) já foi usado com sucesso no tratamento de ambos os tipos de GAVE, o listrado e o de padrões. A CPA é menos dispendiosa e possui menos efeitos colaterais. Como resultado, ela é, em grande parte, considerada como o tratamento de primeira linha para GAVE. Os tratamentos são geralmente necessários em pelo menos duas ocasiões separadas por seis a oito semanas.¹³

Novitsky e colaboradores observaram em outro estudo que é necessário a ressecção gástrica como o único método para alcançar a cura e eliminar o sangramento, a anemia e dependência da transfusão de concentrado de hemácias em falha da terapia endoscópica e episódios recorrentes de sangramento gastrointestinal.⁹

No entanto, com base na experiência relatada na literatura, em pacientes com GAVE submetidos a terapia com CPA é necessário um controle adequado. Nessa situação, cada procedimento deve ser cuidadosamente considerado, uma vez que o tratamento cirúrgico geralmente envolve a antrectomia gástrica que, embora eficaz, está associada a significativas morbidade e mortalidade, no entanto, tem um papel extremamente limitado. Assim, no novo sangramento, a endoscopia deve ser repetida, e o fracasso persistente do tratamento endoscópico leva à necessidade de cirurgia^{9,13}.

Estamos fazendo o seguimento com endoscopia e tratamentos com CPA para controlar hemorragias em lesões de que tendem a reaparecer - que é uma limitação do tratamento de anemia e resistência à rHuEPO nesta paciente. Na falha persistente da terapia endoscópica será realizado o procedimento cirúrgico.

Em conclusão, a GAVE (estômago em melancia) é uma causa rara de hemorragia e de resistência à AEE em pacientes com DRT, mas curável. A GAVE pode ser interpretada erroneamente como gastrite antral hemorrágica refratária. No entanto, a endoscopia é um método de diagnóstico, monitorização e tratamento nestes pacientes, mas o tratamento cirúrgico deve ser considerado para os pacientes que não respondem à terapia endoscópica.

REFERÊNCIAS

1. Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:4002-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq330>
2. Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME, Aronoff GR. Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:576-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04710709>
3. Barretti P, Delgado AG. Atualização da Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2014;36:29-31.
4. Bregman R, Pecoits-Filho R. Atualização da Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2014;36:24-6.
5. Abreu PF, Romão Junior JE, Bastos MG. Atualização da Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2014; 36:18-22.
6. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, Gralnek IM, Jutabha R. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy* 2004;36:68-72. PMID: 14722858 DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-814112>
7. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinnear DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984;87:1165-70.
8. Pisharam JK, Ramaswami A, Chong VH, Tan J. Watermelon stomach: a rare cause of anemia in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2014;81:58-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CN107527>
9. Novitsky YW, Kercher KW, Czerniach DR, Litwin DE. Watermelon stomach: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Gastrointest Surg* 2003;7:652-61. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1091-255X\(02\)00435-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1091-255X(02)00435-3)
10. Kar P, Mitra S, Resnick JM, Torbey CF. Gastric antral vascular ectasia: case report and review of the literature. *Clin Med Res* 2013;11:80-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3121/cmr.2012.1036>
11. Stefanidis I, Liakopoulos V, Kapsoritakis AN, Ioannidis I, Eleftheriadis T, Mertens PR, et al. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:e77-82. PMID: 16731286 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.02.185>
12. Westerhoff M, Tretiakova M, Hovan L, Miller J, Noffsinger A, Hart J. CD61, CD31, and CD34 improve diagnostic accuracy in gastric antral vascular ectasia and portal hypertensive gastropathy: An immunohistochemical and digital morphometric study. *Am J Surg Pathol* 2010;34:494-501. PMID:20351488 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d38f0a>
13. Rosenfeld G, Enns R. Argon photocoagulation in the treatment of gastric antral vascular ectasia and radiation proctitis. *Can J Gastroenterol* 2009;23:801-4.