

## Comparação entre diagnósticos clínicos e histológicos no pós-transplante renal

M.C.R. DE CASTRO, P.R. CHOCAIR, L.B. SALDANHA, W. NAHAS, S. ARAP, E. SABBAGA, L.E. IANHEZ

Unidade de Transplante Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

**RESUMO - OBJETIVO.** Para determinar o acerto obtido pelos diagnósticos efetuados em uma unidade de transplante renal, foram analisados 40 episódios de disfunção renal aguda que ocorreram no período pós-transplante.

**MÉTODOS.** Os pacientes foram submetidos a biópsia renal por ocasião do episódio de insuficiência renal ao mesmo tempo em que o diagnóstico clínico era realizado pelos membros da equipe.

**RESULTADOS.** Foram realizados 19 diagnósticos de necrose tubular aguda (NTA), 18 de rejeição celular aguda (RCA), dois de rejeição humoral (RH) e um de nefrotoxicidade (NTX) pela ciclosporina A (CyA). O diagnóstico de NTA foi confirmado pela

histologia em 84,21%, o de RCA, em 83,33%, o de RH em 100% e o único diagnóstico de NTX realizado se apresentou como NTA à biópsia. No total, a clínica foi concordante com a histologia em 82,5% das vezes.

**CONCLUSÃO.** Os autores concluíram que existe uma boa acurácia nos diagnósticos clínicos de RCA, NTA e RH realizados em um centro experiente em transplante renal.

**UNITERMOS:** Transplante renal. Rejeição celular aguda. Necrose tubular aguda. Nefrotoxicidade pela ciclosporina. Biópsia renal.

### INTRODUÇÃO

O transplante de rim é, atualmente, a melhor forma de tratamento da insuficiência renal crônica terminal<sup>1</sup>.

O órgão transplantado funciona como um corpo estranho no organismo do receptor e, à exceção de situações em que os tecidos são provenientes de gêmeos univitelinos, determina sempre uma reação de imunidade pelo hospedeiro<sup>2-4</sup>. Essa resposta imunitária é confirmada pelo exame histológico do enxerto, que revela um infiltrado inflamatório invadindo progressivamente o órgão, determinando o aparecimento de um exsudado acompanhado de células. Essas células são capazes de induzir alterações importantes e provocar a destruição do enxerto<sup>5</sup>.

A diferenciação diagnóstica entre as causas de disfunção do enxerto após o transplante renal é obrigatória, principalmente quando utilizamos rins de doador cadavérico. Nessa circunstância, a distinção entre rejeição do órgão e a disfunção tubular aguda, decorrente da isquemia à qual esse tipo de enxerto é submetido, é muito difícil de ser efetuada, se nos basearmos exclusivamente em dados clínicos. No entanto, essa diferenciação é de vital importância para a sobrevida do órgão.

A principal causa de perda de enxertos renais é a rejeição crônica. Sabemos que ela é o resultado final da ocorrência de vários episódios de rejeição

aguda<sup>6</sup>. Não existe, na prática clínica do transplante renal, uma única análise de sangue ou urina que, isoladamente, seja capaz de diagnosticar um episódio de rejeição aguda.

O tratamento da rejeição celular aguda (RCA) é feito com altas doses de imunossuppressores. Devemos ser extremamente cuidadosos, a fim de evitar o uso desnecessário dessas drogas, de efeitos colaterais eventualmente graves. Achados clínicos como febre, aumento do enxerto, oligúria, hipertensão arterial e elevação da creatinina plasmática nem sempre estão presentes em todos os casos de rejeição, além de serem pouco específicos. Para dificultar a questão, a suspeita diagnóstica de RCA obriga-nos a instituir um tratamento específico com imunossuppressores potentes o mais rápido possível, pois o seu retardo pode comprometer o órgão transplantado de forma definitiva.

A biópsia renal convencional, percutânea ou cirúrgica, tem sido o melhor método para o diagnóstico diferencial de rejeição com outras entidades patológicas do pós-transplante, pois fornece dados sobre a celularidade do enxerto e permite a diferenciação de duas das situações clínicas mais comuns no pós-transplante renal: a necrose tubular aguda e a rejeição celular<sup>7</sup>. A biópsia renal, no entanto, apesar de ser o melhor método para o estudo da integridade anatômica do rim transplantado, não é um procedimento isento de riscos<sup>8-10</sup>. Além dos riscos, a fixação e o processamento do

material biopsiado podem necessitar de até 48 horas, o que transforma o método mais em confirmatório ou não do diagnóstico clínico do que realmente orientador do tratamento.

O único método, ao lado da biópsia renal, capaz de diagnosticar os eventos intra-enxerto que acometem o rim transplantado é a biópsia aspirativa por agulha fina. Vários autores, entre eles Häyry, em 1984<sup>11</sup> e em 1985<sup>12</sup>, assim como o nosso grupo<sup>13,14</sup>, já demonstraram a validade do método como diagnóstico. Métodos menos invasivos, como o ecodoppler de rim transplantado, têm sido por nós utilizados para o diagnóstico da disfunção aguda do enxerto nesta fase de evolução. Utilizamos sempre dados clínicos associados aos resultados da biópsia aspirativa e de ecografia com doppler para iniciar um tratamento. A biópsia renal tem sido indicada nos casos de patologia glomerular, rejeições com suspeita de componente vascular associado ou resistentes ao tratamento com corticosteróides.

### OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar a correlação entre os diagnósticos clínicos e os concomitantes diagnósticos histológicos efetuados em uma unidade de transplante renal. Foram utilizados como padrão os resultados da histologia renal.

### PACIENTES E MÉTODOS

Com o objetivo de determinar o índice de acerto dos diagnósticos clínicos realizados na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre julho e dezembro de 1993, comparamos os diagnósticos clínicos efetuados com os resultados do estudo histológico renal realizado concomitantemente, ou seja, com menos de 48 horas de intervalo. Foram analisados todos os casos de disfunção aguda do enxerto nos quais a biópsia renal foi indicada como parte de um protocolo de estudo, e não por indicação clínica. Foram estudados 40 episódios de disfunção renal aguda. Esses episódios ocorreram no período imediatamente pós-transplante, ou seja, nos primeiros dois meses após a cirurgia. O diagnóstico clínico foi realizado por um grupo de especialistas em transplante renal com mais de 1.500 transplantes realizados. Foram levados em consideração, além do aumento, ou da não esperada queda da creatinina plasmática, a presença de outros sinais clínicos relevantes, como oligúria, febre, alterações ecográficas, nível da ciclosporinemia sanguínea, e a

**Tabela — Concordância entre diagnóstico clínico e histológico da disfunção renal pós-transplante**

Diagnóstico clínico	Diagnóstico histológico
NTA (n=19)	NTA= 16 ( 84,21%) RCA= 2 TVR= 1
RCA (n=18)	RCA= 15 (83,33%) RH= 1 NTA= 2
RH (n=2)	RH= 2 (100%)
NTX (n=1)	NTA= 1 (0)
Total	33 acertos/40 diag. ( 82,5%)

posterior resposta ao tratamento instituído. Neste estudo, os resultados de biópsia aspirativa por agulha fina não foram considerados para evitar indução diagnóstica. Todos os pacientes foram submetidos a biópsia renal por ocasião do episódio de disfunção do enxerto, e o resultado anatomo-patológico foi analisado sem que se conhecessem os dados do quadro clínico. O material foi submetido à microscopia óptica e imunofluorescência.

A conduta terapêutica foi instituída antes de se conhecer o resultado da biópsia renal e, portanto, independente do seu resultado. Constatou basicamente de redução das doses de ciclosporina, quando o diagnóstico clínico foi de nefrotoxicidade pela droga, de pulsoterapia com metilprednisolona, quando o diagnóstico foi de rejeição celular aguda, de cursos de globulinas policlonais ou monoclonais nas rejeições corticorresistentes, e de conduta expectante, quando o diagnóstico clínico foi de necrose tubular aguda.

### RESULTADOS

A concordância entre os diagnósticos clínicos e os respectivos resultados anatomopatológicos estão apresentados na tabela acima. Observamos que, nos 40 episódios de insuficiência renal aguda, foram realizados 19 diagnósticos clínicos de necrose tubular aguda, 18 de rejeição celular aguda, dois de rejeição humoral e um diagnóstico de nefrotoxicidade aguda pela ciclosporina A. Em 16 das 19 ocasiões em que se diagnosticou disfunção tubular aguda, o diagnóstico de necrose tubular aguda pura foi confirmado à histologia renal (84,21% de acerto). Dos 18 casos nos quais a suspeita clínica foi de rejeição celular aguda, 15 (83,33%) foram confirmados pela biópsia. Os dois casos diagnosticados como rejeição humoral foram ratificados pela biópsia (100% de acerto), e o único diagnóstico clínico de nefrotoxicidade aguda realizado apresentou-se como necrose tubular aguda à

histologia renal. No total, a clínica foi concordante com a histologia renal em 33 dos 40 episódios analisados, portanto em 82,5% das vezes (tabela).

### DISCUSSÃO

Para se evitar que lesões permanentes se instalem no órgão transplantado, o acompanhamento constante do enxerto no período pós-transplante é necessário. Através dele, diagnosticamos e tratamos, correta e precocemente, os diferentes processos patológicos que podem afetar o órgão, de modo a manter a sua função o mais próximo possível da normalidade, com um mínimo de lesão tecidual. No seguimento clínico de um paciente receptor de transplante renal, a possibilidade de rejeição deve ser considerada e avaliada freqüentemente. Conhecemos a natureza ondulatória da resposta imune a um enxerto, e mesmo transplantes estáveis podem ser, de um momento para outro, alvos de um processo imunológico, principalmente nos primeiros meses pós-transplante.

A cada surto de resposta imune corresponde uma lesão histológica e variações concomitantes da creatinina plasmática. A rejeição crônica, maior causadora de perda de enxertos a longo prazo, é um processo que começa imediatamente após o transplante e caracteriza-se pela somatória dos surtos agudos de lesão não convenientemente ou não precocemente tratados<sup>15,16</sup>.

A presença de um infiltrado celular, tanto em biópsias como em aspirados renais, tem um significado sempre importante. Em 1991, Bohman<sup>17</sup> confirmou essa premissa, analisando 48 biópsias de pacientes transplantados realizadas entre um e doze anos após o transplante. Ao analisar estas biópsias, observaram que, não havendo nenhuma alteração histológica, citológica e imuno-histoquímica, a função renal era normal. No entanto, todos aqueles pacientes nos quais se detectou alguma alteração funcional apresentavam algum grau de infiltrado celular.

Se considerarmos, assim como o faz a literatura mundial, a histologia renal como o padrão em termos de diagnóstico em transplante renal, temos que o diagnóstico clínico de disfunção tubular aguda apresentou, neste estudo, 84,21% de sensibilidade, 85,71% de especificidade e 85% de acurácia. O diagnóstico clínico de rejeição celular aguda apresentou 88,23% de sensibilidade, 87,96% de especificidade e 87,5% de acurácia. A sensibilidade, a especificidade e a acurácia para o diagnóstico clínico de rejeição humoral foi de 100%. Nenhum diagnóstico histológico de nefrotoxicidade foi realizado nesse grupo, o que impede

a análise correta desse diagnóstico clínico. Sabemos que o diagnóstico histológico de nefrotoxicidade pela ciclosporina A não está bem padronizado, provavelmente porque as alterações agudas induzidas por essa droga sejam muito mais de origem hemodinâmica do que estrutural. Foi detectada uma boa correlação entre os diagnósticos clínicos de rejeição celular aguda, disfunção tubular aguda e rejeição humoral.

No entanto, ainda houve entre 10% e 15% de erro diagnóstico. Dois episódios de rejeição foram erroneamente diagnosticados como necrose tubular aguda, e dois episódios de necrose tubular aguda pura foram diagnosticados como rejeição celular. A maior dificuldade ocorreu, portanto, na diferenciação entre necrose tubular aguda pura e rejeição celular, principalmente nos casos que evoluíram com oligúria. Acreditamos, hoje, que dados clínicos, isoladamente, sejam insuficientes para fechar um diagnóstico e determinar um tratamento no pós-transplante imediato, e a associação de métodos menos invasivos do que a biópsia renal convencional, como, por exemplo, a biópsia aspirativa por agulha fina, estaria indicada para a monitorização do enxerto nessa fase da evolução pós-transplante, diminuindo o índice de erros diagnósticos, que ocasionam tratamentos inadequados e colocam em risco o enxerto e o paciente. Os quadros de rejeição humoral, habitualmente exuberantes, foram diagnosticados clinicamente em 100% das vezes. Pudemos, também, concluir com este estudo que o diagnóstico clínico, quando realizado por equipe experiente, pode ser utilizado com pequena margem de erro, nas comparações de efetividade de métodos diagnósticos e de terapêuticas utilizadas nessa fase do transplante.

### CONCLUSÕES

Pelos resultados obtidos neste estudo, pudemos concluir que em nosso centro existiu uma boa acurácia nos diagnósticos clínicos de rejeição celular aguda, necrose tubular aguda e rejeição humoral. Erros diagnósticos foram infreqüentes nessa fase e ocorreram, principalmente, nos indivíduos que cursaram com oligúria. A maior dificuldade ocorreu na diferenciação entre necrose tubular aguda pura e a associada a rejeição celular aguda.

### SUMMARY

#### **Clinical and histological diagnosis agreement in kidney transplantation**

*PURPOSE.* To assess the agreement between clinical and histopathological diagnosis in a renal

transplantation center, 40 episodes of acute renal failure were studied.

**METHODS.** Kidney biopsies were performed at the moment that a clinical diagnosis was made by the staff.

**RESULTS.** Nineteen episodes of acute tubular necrosis (ATN), eighteen episodes of acute cellular rejection (ACR), 2 humoral rejections and 1 acute cyclosporin nephrotoxicity episodes were diagnosed. ATN episodes were confirmed by renal biopsy in 84.21%, ACR episodes in 83.33%, humoral rejections in 100%. Renal biopsy showed ATN in the occurrence of clinical cyclosporin nephrotoxicity. Total agreement was 82.5%.

**CONCLUSION.** There is a good relationship between clinical and histopathological diagnosis in the post-transplantation period. Diagnostic mistakes occurred mainly when oliguria was present. [Rev Ass Med Brasil 1998; 44(2): 155-8.]

**KEY WORDS:** Kidney transplantation. Acute cellular rejection. Acute tubular necrosis. Cyclosporin A nephrotoxicity. Kidney biopsy.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simmons RG, Anderson C, Damstra I. Comparison of quality of life of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis, and after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1984; 3: 253.
2. Ianhez LE, Chocair PR, Fonseca JA, Arap S, Sabbaga E. Follow-up of 105 kidney transplant recipients with more than ten years of function. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 2.190-1.
3. Ianhez LE, Chocair PR, Fonseca JA et al. Ciclosporina A: experiência da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Rev Ass Med Brasil* 1991; 37(2): 67-72.
4. Simonsen M, Buemann J, Gammeltoft A, Jensen F, Jorgensen K. Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. I. Experimental and morphological investigations. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1953; 32(1): 1-39.
5. Strom TB, Tilney NL, Paradysz JM, Bancewicz J, Carpenter CB. Cellular components of allograft rejection: identity, specificity, and cytotoxic function of cells infiltrating acutely rejecting allografts. *J Immunol* 1977; 118(6): 2.020-6.
6. Ianhez LE, Martin LQ, Saldanha LB, David-Neto, E, Sabbaga E. Rejeição crônica como causa de perda do enxerto renal. *J Bras Nefrol* 1993; 15(2): 59-65.
7. Huraib S, Goldberg H, Katz A. Percutaneous needle biopsy of the transplanted kidney: technique and complications. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 13.
8. Nahas WC, Mazzuchi E, Di Lorenzi R et al. Biópsia percutânea de rim transplantado: avaliação de 257 procedimentos. *J Bras Urol* 1992; 18(1): 25-8.
9. Nahas WC, Mazzucchi E, Henrique A et al. Percutaneous needle biopsy of renal allograft using the automated needle system: evaluation of 87 procedures. *J Urol* 1993; 150: 313-5.
10. Wilczek HE. Percutaneous needle biopsy of renal allograft. *Transplantation* 1990; 50(5): 790-7.
11. Hayry P, von Willebrand E. Transplant aspiration cytology. *Transplantation* 1984; 38(1): 7-12.
12. Campos H, Droz D, Debure A et al. Fine needle aspiration biopsy in the follow-up of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 1985; 17(5): 2.077-9.
13. Castro MCR, Moura LAR, Ramos OL, Sabbaga E. Citologia aspirativa no pós-transplante renal: resultados da primeira experiência brasileira. *J Bras Nefrol* 1989; 11(1): 12-6.
14. Castro MCR. *Biópsia aspirativa por agulha fina na disfunção aguda do pós-transplante renal: utilidade no diagnóstico de nefrotoxicidade pela ciclosporina A.* [Tese de doutoramento - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1993].
15. Lindholm A, Lundgren G, Fehrman I et al. Acute rejection episodes in cyclosporine-treated cadaver kidney recipients. *Clin Transplant* 1988; 2(4): 194-200.
16. Chocair PR, Galvão MM, Soares DC, Ianhez LE, Sabbaga E. Rejeição crônica tardia: influência do desequilíbrio nas doses de prednisona e azatioprina. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ S Paulo* 1978; 33(6): 243-7.
17. Bohman SO, Wilczek HE, Reinholt FP, von Willebrand E, Häyry P. Immunopathological patterns in long-term renal allografts. *Transplantation* 1991; 51(3): 610-3.