

ANA LECTICIA MICHELIN MANSUR

**INCIDÊNCIA DE RIM POLICÍSTICO E
OUTROS DADOS RELACIONADOS AO
TRANSPLANTE RENAL EM PACIENTES
RENAIS CRÔNICOS DO HUEC (Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba)**

Monografia apresentada ao Curso de
Ciências Biológicas da Universidade
Federal do Paraná para obtenção do grau
de Bacharel.

Orientadora: Prof.^a Maria da Graça
Bicalho de Lacerda.

**CURITIBA
2000**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus este momento de tão grande importância em minha vida.

À minha família: mãe, pai, Chris, Theo, João, Tóia, vó Ignêz, Joãozinho, Anna Luli, tia Joana e So, agradeço os momentos de silêncio, orações, ajuda nas coletas e colaboração financeira, nas rifas... Valeu!!

Aos meus amigos: Lisiane, André, Leandro, Débora, Julio, Dirce, Andréa e Solange, agradeço a amizade, ajuda, confiança e o companheirismo durante todos esse anos.

À toda a turma do LIGH, Andréa, Priscylla, Marta, Sônia, Gisele, Bia, Fernanda, Juliano e dona Izolde, pela paciência que tiveram em me ensinar as técnicas, pelas comemorações que fizemos juntos e pelo apoio de sempre.

Ao Dr. Ricardo, Eliandra e Sirley, pela colaboração durante o trabalho no HUEC e pela prontidão em me ajudar sempre.

Em especial, agradeço às professoras, e verdadeiras orientadoras, Graça e Ida, pelas "mães" que foram para mim durante todo o tempo em que estivemos juntas.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	iii
1. INTRODUÇÃO.....	1 à 4
1.1 Revisão da Literatura	
2. OBJETIVOS.....	5
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
4. RESULTADOS.....	7 à 10
5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	11 e 12
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13 e 14

1. INTRODUÇÃO

A doença do rim policístico (do grego "poly" = muitos, "cystis" = cistos), é caracterizada pela expansão progressiva de múltiplas lesões císticas, as quais comprometem a função e alteram a estrutura do parênquima renal (MURCIA *et al.*; 1999). É um processo sempre bilateral. O início da patogênese é assintomático, mas ao longo dos anos surgem sintomas como hipertensão, fadiga, infecções urinárias, dor de cabeça e dor nas costas. Em estágio mais avançado ocorre a proliferação das células epiteliais tubulares (formação dos cistos), com conseqüente aumento dos rins, acúmulo anormal de fluido derivado da filtração glomerular e degradação dos componentes da matriz associada com inflamação intersticial. Na análise histopatológica, néfrons normais podem ser identificados na parede dos cistos, o que sugere que estes podem representar cápsulas de Bowman dilatadas. No estágio final ocorre disfunção e falência renal. Essa doença responde por cerca de 8 a 10% das falências renais (MCHIZUKI *et al.*, 1996).

O tratamento, paliativo, consta de dieta de sal e proteína, supervisão constante, diálise e, em último caso, de transplante renal.

A doença pode ser herdada ou adquirida (MARTINEZ & GRANTHAM, 1995). Quando herdada, apresenta padrão monogênico autossômico dominante (ADPKD) ou recessivo (ARPKD). A forma dominante da doença do rim policístico (PKD) é uma das mais comuns doenças genéticas, afetando 1/1000 indivíduos (ALMEIDA *et al.*, 1999), e é caracterizada por uma desordem sistêmica, na qual os cistos aparecem, em freqüência decrescente, nos rins, fígado, pâncreas, cérebro, baço, ovários e testículos (MARTINEZ & GRANTHAM, 1995). Ainda, está associada à anormalidades cardíacas e aneurisma intracranial.

É uma doença geneticamente heterogênea, desde que sabe-se que no mínimo três diferentes loci são conhecidos como causadores da ADPKD (ADELSBERG, 1999). O primeiro locus mapeado foi PKD1, situado no cromossomo 16p 13.3, e este

é responsável por cerca de 85% da ADPKD. Em seguida, vários autores relataram diversas famílias com a doença não relacionada ao cromossomo 16 e, posteriormente, um segundo locus ADPKD foi localizado no cromossomo 4q 13-23 (KIMBERLING, 1993) e chamado PKD2. Recentemente, famílias com ADPKD, cuja base genética não estaria associada aos loci PKD1 ou PKD2, foram descritas.

Os fenótipos associados com as mutações dos genes PKD1 e PKD2 são similares, exceto no segundo, onde a falência renal apresenta-se mais tardia em função de um progresso mais lento do doença. Entretanto, a heterogeneidade fenotípica observada na ADPKD não é explicada somente por diferentes genes da doença, desde que variabilidades clínicas consideráveis foram descritas em famílias (KIM *et al.*, 2000).

A organização gênica do PKD1 consiste em 46 exons distribuídos em aproximadamente 52 Kb de DNA genômico (Figura 1).

Este gene, de expressividade variável e 100% de penetrância, foi recentemente caracterizado como codificador de uma proteína, policistina-1, amplamente expressa em ambos os tecidos epitelial e não epitelial durante o desenvolvimento embrionário, que está envolvida em interações célula-célula e entre célula-matrix.

Até o momento, aproximadamente trinta mutações na região 3' do gene PKD1 foram relatadas em populações européias e americanas. (KIM *et al.*, 2000)

Utilizando as análises de reação em cadeia da polimerase (PCR) e polimorfismo conformacional de fita simples (SSCP), noventa e um pacientes coreanos com ADPKD foram tipados para as mutações na região 3' do gene PKD1. Como resultado, foram identificadas e caracterizadas três mutações de mudança de matriz de leitura, decorrentes de duas deleções (P167 e P35) e uma inserção (P100) uma mutação que se caracteriza pela troca de aminoácidos na proteína correspondente (P125), e duas mutações (P89 e P198) de inserção de códon de término (ver Figura 1).

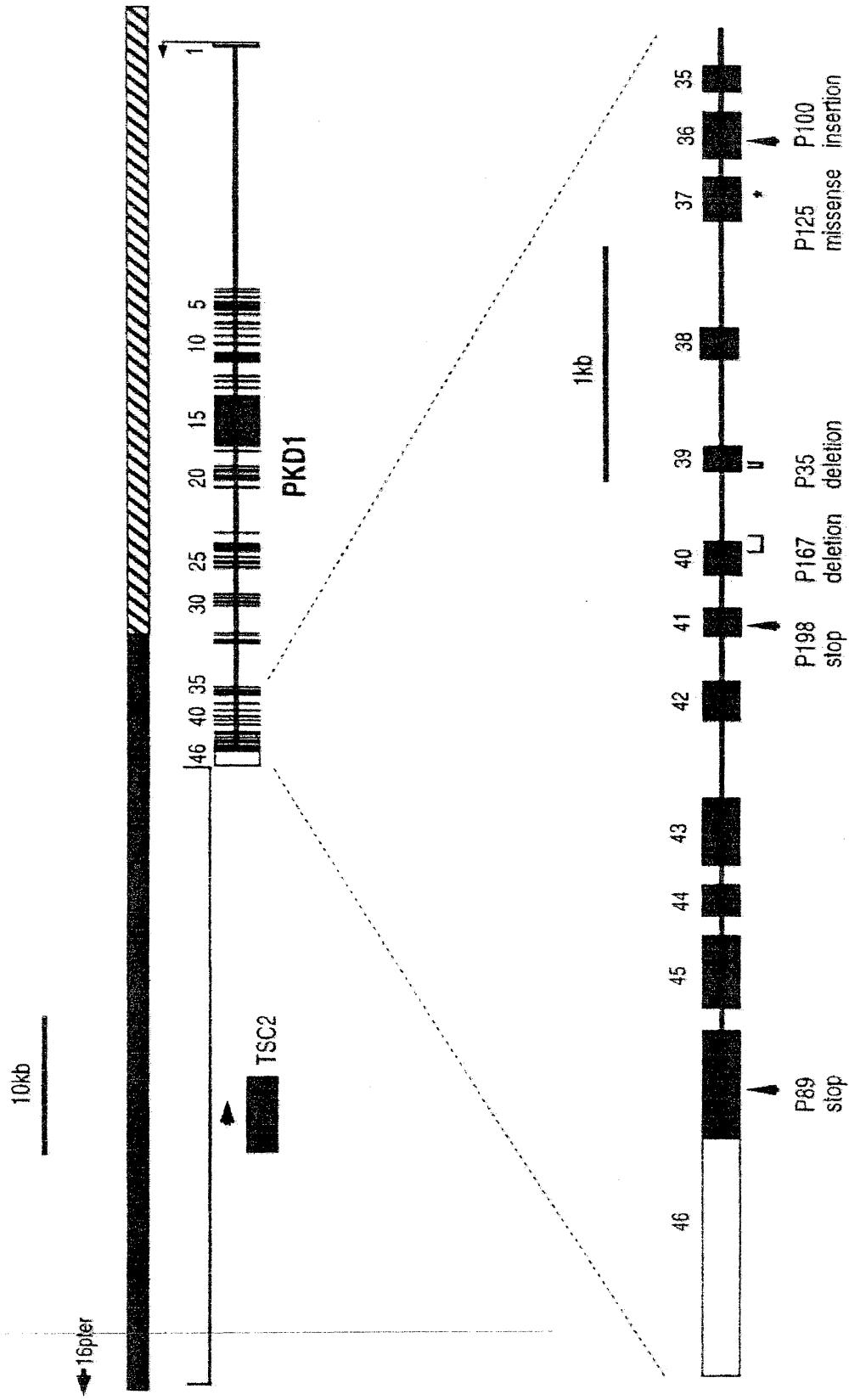
A forma recessiva, ARPKD, é relativamente rara, 15% de frequência, e causa sintomas clínicos ao nascimento com mortalidade significativa no primeiro mês de vida.

Um fenótipo que tem sido observado com frequência na doença de rim policístico autossômica recessiva, tanto em humanos como em várias linhagens de camundongos, é um aumento da atividade dos receptores do fator de crescimento da epiderme nos rins afetados (RICHARDS *et al.*, 1998). Isto se constitui numa forte evidência de que a doença é decorrente de causas genéticas.

Estudos recentes também relatam que a forma recessiva é devido a um gene mutado em ambas as cópias do braço longo do cromossomo 6.

O nosso objetivo principal neste trabalho é investigar nos paciente renais crônicos, encaminhados pela unidade de transplante do HUEC, a incidência de rim policístico. A literatura pertinente faz referência a uma incidência de aproximadamente 10%, o que representa uma alta frequência desta doença como doença de base que levou ao transplante renal. Este levantamento epidemiológico pretende ser uma primeira abordagem na caracterização de uma amostra paciente visando futuros estudos relacionados à genética do rim policístico, em especial a análise de marcadores moleculares ADPKD-1, ADPKD-2 e/ou ARPKD e sua provável participação no processo de falência renal.

Figura 1



Acima, o mapa do locus PKD1, mostrando a posição do gene PKD1, com a estrutura de introns/exons e a direção da transcrição (flecha). Abaixo, o mapa expandido em parte da região 3' do gene PKD1 (exons 35-46), mostrando a localização das mutações descritas.

Modificado de *Am. J. Hum. Genet.* 58:86 - 96, 1996

2. OBJETIVOS

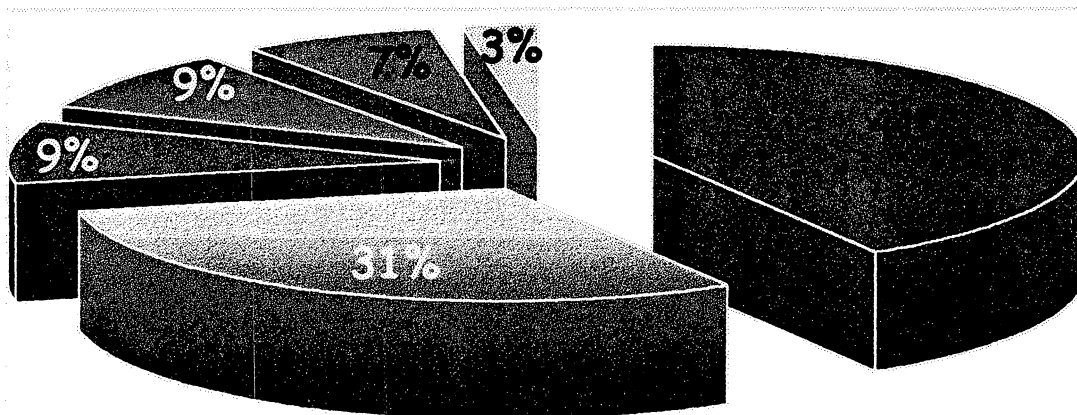
- Investigar nos pacientes renais crônicos, encaminhados pela unidade de transplante do HUEC, a incidência de rim policístico como doença de base que levou ao transplante renal.
- Caracterizar epidemiologicamente a amostra paciente, com ênfase nas doenças de base, proporção sexual e idade dos pacientes, proporção de doadores vivos e cadavéricos, episódios de rejeição e sobrevida média dos rins transplantados.
- Traçado o perfil dos pacientes, o trabalho fundamentará futuros estudos relacionados à genética do rim policístico, em especial a análise de marcadores moleculares ADPKD-1, ADPKD-2 e/ou ARPKD e sua provável participação no processo de falência renal.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

- Investigando os prontuários disponíveis na unidade de transplante do HUEC (período de MARÇO/1995 à AGOSTO/2000), foram levantados os dados clínicos de cada paciente, para a constatação da doença de base que levou à falência renal;
- Todos os prontuários foram analisados levando em consideração, não somente a doença de base, mas também dados como idade, sexo e outras doenças associadas dos transplantados, terapia imunossupressora, episódios de rejeição e proporção de doadores vivos, relacionados ou não, e cadavéricos;
- Para a obtenção dos resultados relacionados à sobrevida média dos rins transplantados, foi calculada a média ponderada entre todos os pacientes de cada ano, desde 1996 a 1999, levando em consideração os rins funcionantes e não funcionantes, bem como os pacientes transplantados já falecidos.

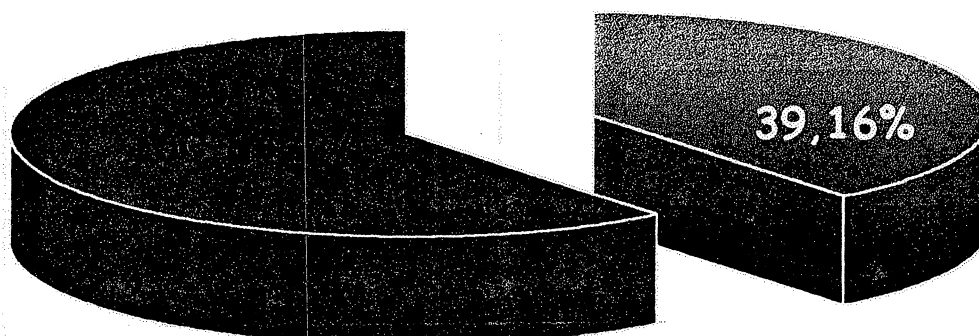
4. RESULTADOS

Gráfico 1: Doenças de base (N=212)



- GN não especificada
- GNC
- Pielonefrite
- RIM POLICÍSTICO
- Diabetes Mellitus tipo I
- Diabetes Mellitus não especificada

Gráfico 2: Proporção Sexual dos Transplantados (N=212)



- Mulheres
- Homens

Gráfico 3: Idade dos Transplantados
(N=212)

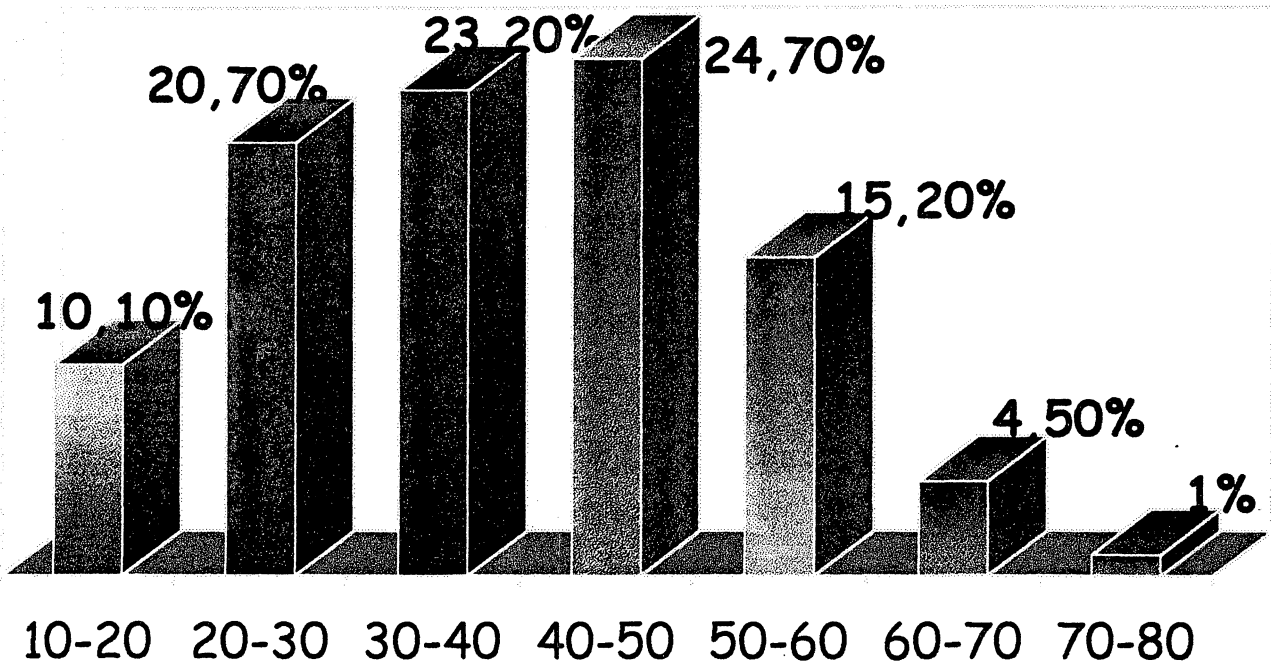
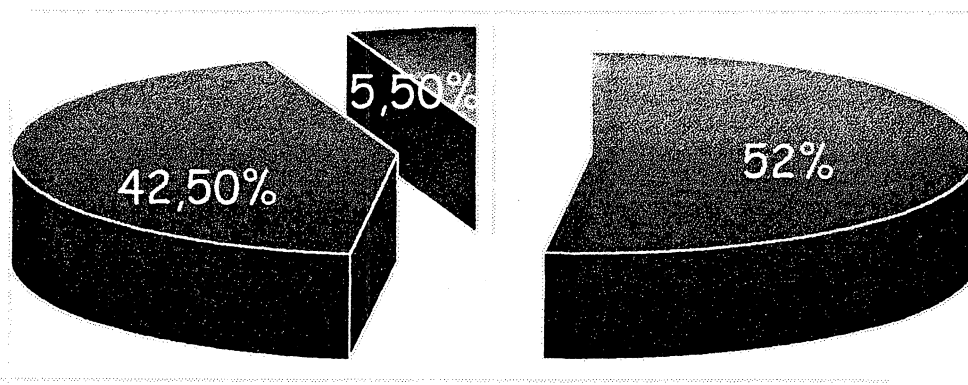
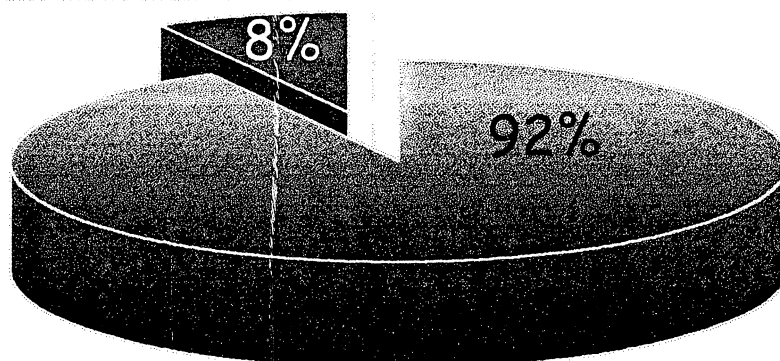


Gráfico 4: Tipos de Doadores



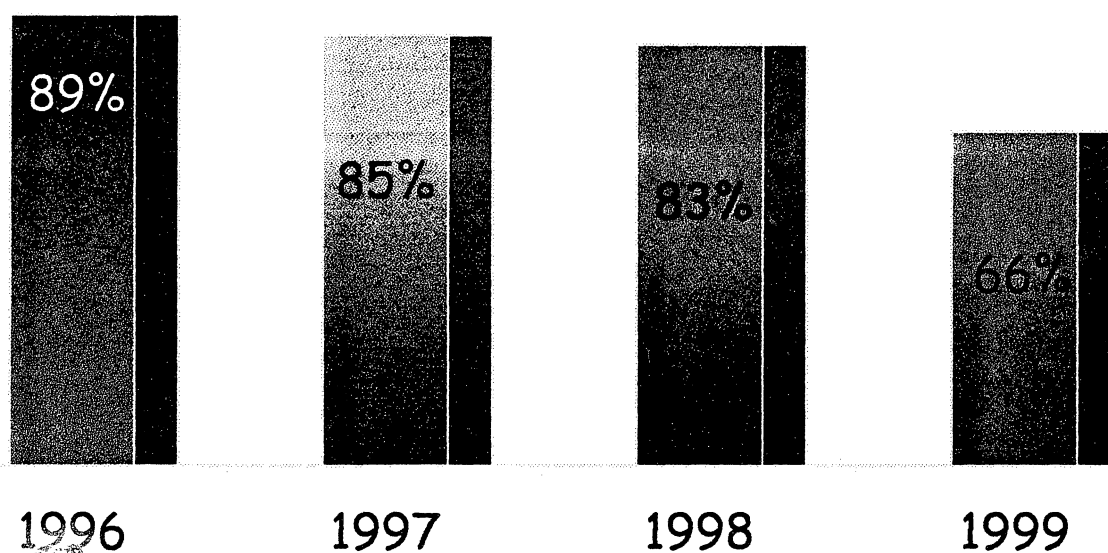
- Doador vivo relacionado
- Doador cadáver
- Doador vivo não relacionado

Gráfico 5: Porcentagem de Rins Funcionantes



■ Rins Funcionantes ■ Rins Não Funcionantes

Gráfico 6: Ano do Transplante e Sobrevida do Rim Transplantado



5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A literatura relata uma freqüência de aproximadamente 10% de rim policístico como doença de base que levou ao transplante renal. Nossos resultados corroboram estes dados.

Com este trabalho foi possível constatar que a proporção sexual entre os transplantados é de 60,84% de homens e 39,16% de mulheres, provavelmente pelo fato dos homens estarem mais sujeitos à situações de "stress".

A proporção entre doadores vivos (42,5%) e cadavéricos (57,5%) se assemelha. No entanto, ainda é pequeno o número de pessoas que se dispõem a doação de órgãos, tanto vivos quanto doadores cadavéricos. Muitas vezes, por questões religiosas, as famílias não permitem a doação. Com relação aos doadores vivos, a grande maioria são relacionados, pais, irmãos ou mesmo primos e tios, enquanto apenas 5,5% são doadores vivos não relacionados.

Outro dado observado foi a freqüência de 20,70% de pacientes transplantados com idade entre 20 e 30 anos. Essa informação deve auxiliar na tentativa de prevenção cada vez mais antecipada de determinadas doenças renais, como por exemplo o rim policístico.

Observamos que a freqüência de rins funcionantes (92%) é alta, e a sobrevida média do rim transplantado encontra-se também elevada, entre 66% e 89%, considerando as datas mais antiga (1996) e mais recente (1999) do transplante.

Considerando que a incidência de rim policístico é alta e tem como conseqüência, na grande maioria das vezes, a falência renal, nosso trabalho, de caracterização epidemiológica da amostra de pacientes renais encaminhados ao Laboratório de Imunogenética e Histocompatibilidade (LIGH), Departamento de Genética - UFPR, fundamentará futuros estudos relacionados à genética do rim

policístico, mais precisamente a análise de marcadores moleculares, objetivando auxiliar no tratamento preventivo desta doença.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADELSBERG, J. S. - The role of the polycystins in kidney development, *Pediatric Nephrology* (13): 454-9, 1999
- ALMEIDA, E., PRATA, M. M., ALMEIDA, S., LAVINHA, J. - Long-term follow-up of a family with autossomal dominant polycystic kidney disease type 3, *Nephrology Dialysis Transplantation* 14: (3) 631-634, 1999
- KIM, U. K., JIN, D. K., AHN, C., SHIN, J. H., LEE, K.B., KIM, S. H., CHAE, J. J., HWANG, D. Y., LEE, J. G., NAMKOONG, Y., LEE, C. C. - Novel Mutation of the PKD1 gene in Korean patients with autossomal dominant polycystic kidney disease, *Mutation Research Genomics* 432 39-45, 2000
- KIMBERLING - Autossomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23, *Genomics* (18): 467-72, 1993
- MARTINEZ, J.R. & GRANTHAM, J.J. - Polycystic kidney disease: etiology, pathogenesis and treatment, *Dis Mon* (11): 693-765, 1995
- MCHIZUKI, T. - PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein, *Science* (272): 1339-1342, 1996
- MURCIA, N.S., SWEENEY, W. E., AVNER, E.D. - New insights into the molecular pathophysiology of polycystic kidney disease, *Kidney International* (55): 1187-1197, 1995

PERAL, B., SAN MILLÁN, J.L., ONG, A.C.M., GAMBLE V., WARD, C.J., STRONG C., HARRIS P.C. - Screening the 3' region of the polycystic kidney disease 1 (*PKD1*) gene reveals six novel mutations, *American Journal of Human Genetics* (58): 86-96, 1996

RICHARDS, W. G., SWEENEY, W. E., YODER, B. K., WILKINSON, J. E., WOYCHIK, R. P., AVNER, E. D. - Epidermal growth factor receptor activity mediates renal cyst formation in polycystic kidney disease, *Journal of Clinical Investigation* (101): 935-939, 1998