

DENSIDADE DAS CÉLULAS INTERSTICIAIS DE CAJAL COMO FATOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM ESTENOSE DA JUNÇÃO PIELOURETERAL

Descritores: células Intersticiais de Cajal; obstrução ureteral; peristaltismo; doenças ureterias;

Introdução: A estenose da junção pieloureteral é a forma mais comum de hidronefrose antenatal, sua incidência varia entre 1:500 a 1:1250 nascidos vivos, sendo mais comum no sexo masculino. As células intersticiais de Cajal (CIC) têm sido estudadas como participante do peristaltismo em vários sistemas. Sua presença no trato geniturinário pode sustentar a importância dessas células na fisiopatologia da estenose da junção ureteropielica (JUP).

Objetivo: Avaliar a densidade das CIC em pacientes adultos e no final da adolescência, portadores de estenose da JUP, submetidos à pieloplastia e verificar se há associação entre a densidade das CIC com os achados clínicos e de imagem pré e pós-operatórios, notadamente ultrassonografia e cintilografia renal.

Método: Foram estudados 23 pacientes com estenose da JUP, submetidos à pieloplastia desmembrada pela técnica videolaparoscópica na Divisão de Clínica Urológica do Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), de forma consecutiva, pelo mesmo grupo de cirurgiões, no período entre fevereiro de 2011 a janeiro de 2012. Foi realizada análise imunohistoquímica para expressão do receptor de tirosina quinase (c-KIT) em todas as amostras das JUP e quantificada a densidade das CIC. Os pacientes foram acompanhados periodicamente para avaliação da resposta clínica e dos exames de imagem. O presente estudo obteve aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) sob o número 79.400/12, CAAE: 06368712.8.0000.0068, em 22/08/12.

Resultados: Foi encontrado que a média de idade da amostra foi de 34,83 anos. Houve predomínio do gênero masculino (56,5%). O rim direito foi o mais acometido (56,5%). A hidronefrose grave foi identificada na maioria dos pacientes (52,2%). A média da função renal do rim acometido estimada pela cintilografia, pré e pós-operatória foi de respectivamente, 33,7 e 33,4%. Dos 23 pacientes, 20 apresentaram melhora do padrão cintilográfico de drenagem ureteral. Houve predomínio de pacientes que apresentavam alta densidade das CIC (52,2%). Houve significância estatística quando associado a densidade das CIC e a melhora do padrão ultrassonográfico ($p= 0,032$). Contudo, não houve associação entre a densidade das CIC e as outras variáveis clínicas ou de imagem. Pode-se concluir que a densidade das CIC pode ser um bom preditor da resposta ultrassonográfica pós-operatória em pacientes adultos com estenose da JUP submetidos à pieloplastia.

Discussão: Na casuística deste trabalho a análise da associação entre a densidade das CIC em relação à idade não mostrou significância estatística. Esse achado, não é concordante com os resultados encontrados por Koleda et al., 24 que demonstraram, em crianças, uma associação entre o aumento da idade com a diminuição da densidade das CIC. 36 Nos achados deste estudo, também não houve significância estatística entre o tempo de início da sintomatologia e a densidade das CIC. Sabe-se que no adulto o processo de obstrução da JUP pode levar anos para se manifestar clinicamente 4 . Modelos em animais mostram o comportamento das CIC ao serem expostas a processos obstrutivos ao longo do tempo. Kuzgunbay et al. 70 avaliaram a densidade das CIC após a ligadura experimental do ureter de ratos, mostraram que havia, a

priori, um aumento do número das CIC, seguido por uma diminuição progressiva até um platô no 60º dia pós a ligadura. Chang et al. 107 criaram pontos de obstrução no intestino delgado de cobaias (porcos-da-índia), notaram que havia uma diminuição da expressão do c-Kit proximal ao ponto obstrutivo, e que após 30 dias da reconstrução do trânsito intestinal, havia a normalização da expressão do c-Kit. Como na estenose da JUP há apenas uma oclusão parcial, talvez esse efeito possa ser minimizado, o que justificaria os achados aqui apresentados em relação ao tempo de obstrução e a idade à pieloplastia. No presente estudo houve uma significância estatística ($p=0,032$) entre a densidade das CIC e a melhora do padrão ultrassonográfico pós-operatório. No grupo com alta densidade de CIC houve uma melhora significativa dos parâmetros ultrassonográficos em 91,7% dos pacientes desse grupo. Já em pacientes com baixa densidade a melhora foi percebida em apenas 25%. Helmy et al. 108 estudando o valor preditor da ultrassonografia no resultado pós-operatório de crianças submetidas à pieloplastia mostraram que parâmetros ultrassonográficos de controle, como diâmetro anteroposterior da pelve, relação parênquima-calicular e grau de dilatação calicular, são variáveis independentes para prever o sucesso precoce de uma pieloplastia. Cost et al. 109 tentando minimizar a exposição à radiação e à intervenções desnecessárias buscaram identificar quais as crianças que necessitariam de um seguimento mais aprofundado no pós-operatório de 37 pieloplastias. Eles concluíram ao comparar a melhora do padrão ultrassonográfico com a cintilografia renal, que a melhora da hidronefrose pode ajudar a selecionar os pacientes com maior risco de falha terapêutica. Isoyama et al. 102 relacionaram que melhora do grau de hidronefrose no acompanhamento pós-operatório de pacientes submetidos à pieloplastia, era maior em pacientes com grau de hidronefrose classificada como mais leve. Já Amling et al. 97 acompanhando 104 crianças com ultrassonografia pós-operatória após pieloplastia, mostraram que a melhora do grau de hidronefrose guarda relação com tempo após o procedimento cirúrgico, mas não com o grau de hidronefrose pré-operatório. Infelizmente devido ao número pequeno da amostra do presente estudo não foi possível realizar uma análise multivariável. Que, dessa forma, poderia definir se a melhora do padrão ultrassonográfico teve relação com a densidade das CIC independente das outras variáveis. Há uma grande necessidade de mais pesquisas sobre a função e o comportamento das CIC no trato urinário humano, pois o envolvimento desse tipo celular pode fazer parte da gênese de alguns distúrbios do trato urinário, particularmente aqueles que se referem ao processo de automatismo celular.

Conclusão: Analisando a imunexpressão ao c-Kit, foi possível avaliar a densidades da CIC nas JUP de pacientes adultos e na adolescência tardia submetidos à pieloplastia. Foi encontrado um predomínio de pacientes portadores de estenose da JUP que apresentavam alta densidade das CIC. Ao se analisar a associação da densidade das CIC com fatores como lateralidade do acometimento, gênero, idade, grau de hidronefrose pré-operatório, presença de vaso anômalo, e tempo o entre início da sintomatologia e a realização da cirurgia, não foi encontrado significância estatística. Na avaliação da resposta terapêutica pós-operatória houve significância estatística entre a melhora do padrão ultrassonográfico e a maior densidade das CIC. Entretanto, não houve associação da densidade dessas células com a melhora do padrão cintilográfico ou da sintomatologia clínica.

Referências:

1 Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA: The longterm follow-up of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. J Urol 2000, 164, 1101– 1105.

2 Grignon A, Filiatrault D, Homsy Y, Robitaille P, Filion R, Boutin H. Ureteropelvic junction stenosis: Antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation and follow-up. *Radiology*. 1986;160:649-51.

3 Cohen B, Goldman SM, Kopilnick M, Khurana AV, Salik JO. Ureteropelvic junction obstruction: its occurrence in 3 members of a single family. *J Urol*. 1978;120(3):361-4.

4 Lam W, Fernando A, Issa R, Heenan S, Sandhu S, Le Roux P, Anderson C. Is routine postoperative diuresis renography indicated in all adult patients after pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction? *Urology*. 2015;85(1):246-51.

5 Carr MC, El-Ghoneimi A. Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell e Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders. 2012;10:3212-3235.