

Glomerulonefrite crescêntica pauci-imune ANCA-negativa e doença mista do tecido conjuntivo: um relato de caso

Anca negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis and mixed connective tissue disease: a case study

Autores

Sara Fernandes¹ 
 Catarina Teixeira¹
 Luis Pedro Falcão¹ 
 Ana Cortesão Costa¹
 Mário Raimundo¹
 Sónia Silva¹
 João Cardoso²
 Edgar De Almeida¹

¹Hospital Beatriz Angelo, Loures, Portugal

²Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Data de submissão: 01/03/2019.

Data de aprovação: 01/20/2019.

Correspondência para:

Sara Fernandes.
 E-mail: sara.fern421@gmail.com

DOI: <https://doi.org/2175-8239-JBN-2019-0003>

RESUMO

Uma das causas mais comuns da glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é a glomerulonefrite crescêntica (GNC) pauci-imune. Na maioria dos casos, a patologia apresenta um marcador sorológico positivo, o anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), mas em cerca de 10% dos pacientes não há ANCAs circulantes, perfazendo um subgrupo da patologia conhecido como GNC pauci-imune ANCA-negativa. A GNRP pode estar associada a doenças sistêmicas, mas são poucos os relatos de caso que descrevem sua associação com doença mista do tecido conjuntivo (DMTC). O presente artigo relata um caso de GNC ANCA-negativa associada a DMTC.

Palavras-chave: Glomerulonefrite Crescêntica Pauci-imune, Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva, Doença Mista do Tecido Conjuntivo.

ABSTRACT

One of the most common causes of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is pauci-immune crescentic glomerulonephritis (CrGN). In the majority of cases, this condition has a positive serologic marker, the anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs), but in approximately 10% there are no circulating ANCAs, and this subgroup has been known as the ANCA-negative pauci-immune CrGN. RPGN can be associated with systemic diseases, but there are only few case reports describing the association with mixed connective tissue disease (MCTD). The authors report a case of ANCA-negative CrGN associated with a MCTD.

Keywords: Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis, Rapidly Progressive Glomerulonephritis, Mixed Connective Tissue Disease.

INTRODUÇÃO

A glomerulonefrite crescêntica (GNC) pauci-imune é a causa mais comum de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) em adultos.^{1,2}

Na maioria dos casos, a GNC é atribuída a vasculites sistêmicas de pequenos vasos, como granulomatose com poliangiíte, poliangiíte microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiíte, mas pode também estar ligada a vasculite limitada ao rim em um pequeno número de casos. GNC e GNRP compartilham uma característica sorológica comum, definida pela presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e, por essa razão, são conhecidas como vasculites associadas ao ANCA.

Contudo, cerca de 10% dos pacientes com GNC pauci-imune não apresentam positividade para ANCA.^{1,3} Poucos casos de GNC pauci-imune ANCA-negativa foram publicados, portanto os dados disponíveis sobre esse subgrupo de pacientes são poucos.¹ A maioria dos casos é idiopática e não está associada a doenças do tecido conjuntivo.³ A doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) é definida como uma síndrome que compartilha características de esclerose sistêmica, polimiosite e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Uma característica laboratorial dessa síndrome é o elevado título de anticorpos anti-ribonucleoproteínas (anti-RNP) e a positividade para fator antinuclear (FAN) com título elevado e padrão pontilhado.

Anticorpos anti-DNA de dupla fita (anti-dsDNA) anti-Sm, anti-Ro e anti-La também podem estar presentes, embora não sejam dominantes ou persistentes. O envolvimento renal na DMTC é menos comum do que no LES típico. Normalmente ocorre como nefropatia membranosa e menos frequentemente como glomerulonefrite mesangioproliferativa ou vasculopatia renal na esclerodermia.⁴ A GNC pauci-imune é uma forma rara e pouco descrita de acometimento renal na DMTC. O presente artigo descreve um caso de GNC pauci-imune ANCA-negativa associada a DMTC.

RELATO DE CASO

Um homem negro de 58 anos de idade com histórico de hipertensão, doença pulmonar intersticial de etiologia incerta e derrame pleural recorrente à direita foi internado em nossa instituição. A doença respiratória foi atribuída a exposição ocupacional a alcatrão e concreto, mas o diagnóstico definitivo não foi estabelecido. Suas medicações ambulatoriais eram esomeprazol, valsartana + hidroclorotiazida, fluticasona e salmeterol.

O paciente chegou ao pronto atendimento com anorexia, astenia e dor torácica pleurítica à direita com duração de duas semanas. Não havia histórico de inclusão de novos medicamentos. Ele citou um episódio de poliartralgia e edema de extremidades inferiores ocorrido um ano antes, com resolução espontânea. No instante da internação, o paciente encontrava-se afebril e com pressão arterial de 170/91 mmHg. Ele apresentava sons pulmonares reduzidos nos lobos inferiores e mãos inchadas dignas de nota. O restante de seu exame físico foi normal.

A investigação inicial revelou anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 11 g/dL), proteína C reativa de 0,84 mg/dL, velocidade de hemossedimentação de 89 mm/h, ureia sérica de 114 mg/dL e creatinina sérica de 3,5 mg/dL. A urinálise revelou hematúria e proteinúria e sedimento urinário com elevada contagem de hemácias (10-30 por campo de grande aumento) e baixa contagem de leucócitos (<5 por campo de grande aumento). A radiografia do tórax mostrou derrame pleural bilateral. Ecogenicidade parenquimatosa ligeiramente aumentada foi encontrada na ultrassonografia renal sem dilatação do sistema urinário. A análise laboratorial de dois anos antes apresentava anemia normocítica e normocrômica (Hb 11g/dL), creatinina sérica normal de 0,98mg/dL e urinálise normal.

Sob suspeita de GNRP, a extensa investigação subsequente revelou proteinúria de 24 horas de 5,9g; hipalbuminemia de 2,8g/dL; hipercolesterolemia (colesterol total em 228mg/dL e LDL em 153mg/dL); e hipertrigliceridemia (298mg/dL). Foram observados teste de FAN fortemente positivo (1/1280) com padrão pontilhado e positividade para anticorpos anti-RNP positivos, mas os demais estudos imunológicos foram negativos, incluindo ANCA, anticorpos antimembrana basal glomerular, anti-dsDNA, anti-La, anti-Ro e anti-Sm. Os níveis de complemento (C3 e C4) estavam dentro da faixa normal e a eletroforese de proteínas séricas excluiu gamopatias monoclonais. As hemoculturas periféricas estavam estéreis. Os testes para vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite C e vírus da hepatite B foram negativos.

A biópsia renal (Figura 1) revelou 10 de 11 glomerúlos com crescentes celulares, alguns com necrose fibrinoide e ruptura da cápsula de Bowman. Havia fibro-edema periglomerular, acometendo também 30% do córtex. Infiltrado inflamatório grave, principalmente mononuclear, estava presente no interstício. Havia pontos de necrose tubular aguda, mas a maioria dos túbulos estava preservada. A imunofluorescência foi negativa. Não foi realizada microscopia eletrônica. As alterações eram compatíveis com GNC pauci-imune. Corticoterapia foi iniciada com resposta favorável, mas dada a gravidade dos achados da biópsia, foi adicionada ciclofosfamida ao tratamento. O paciente desenvolveu uma pneumonia bacteriana como complicação da terapia imunossupressora, posteriormente tratada com sucesso. Para melhor caracterizar a gravidade da doença respiratória, uma tomografia computadorizada de tórax (TC) mostrou cavidades pulmonares com destruição do parênquima pulmonar em ambos os lobos inferiores e derrame pleural à direita (Figura 2). Uma TC pulmonar realizada dois anos antes já mostrava essas cavidades, que eram de tamanho estável. Exame por broncofibroscopia mostrou lesões ulcerativas no brônquio lobar superior sugestivas de vasculite, sinais inflamatórios difusos e secreções abundantes. O lavado broncoalveolar foi negativo para *Mycobacterium tuberculosis* e outros agentes. Neste ponto, doença sistêmica com acometimento renal e respiratório anteriormente presente e não diagnosticada foi considerada. O exame por capilaroscopia revelou fenômeno de Raynaud secundário e padrão de esclerodermia tardia.

Figura 1. Coloração ácido periódico de Schiff exibindo crescente celular, com reação inflamatória celular, principalmente mononuclear. A maioria dos túbulos tem estrutura preservada (100x). Imagem ampliada mostrando glomérulo com crescente celular (200x).

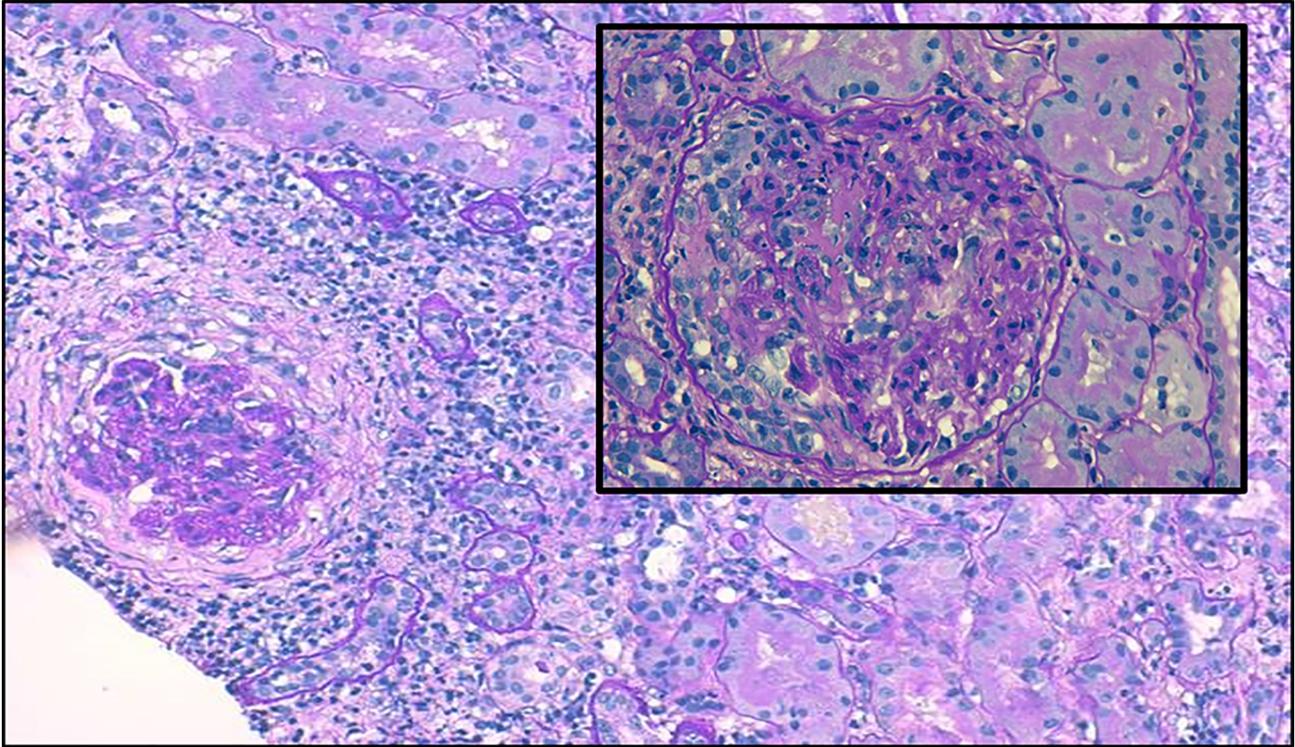
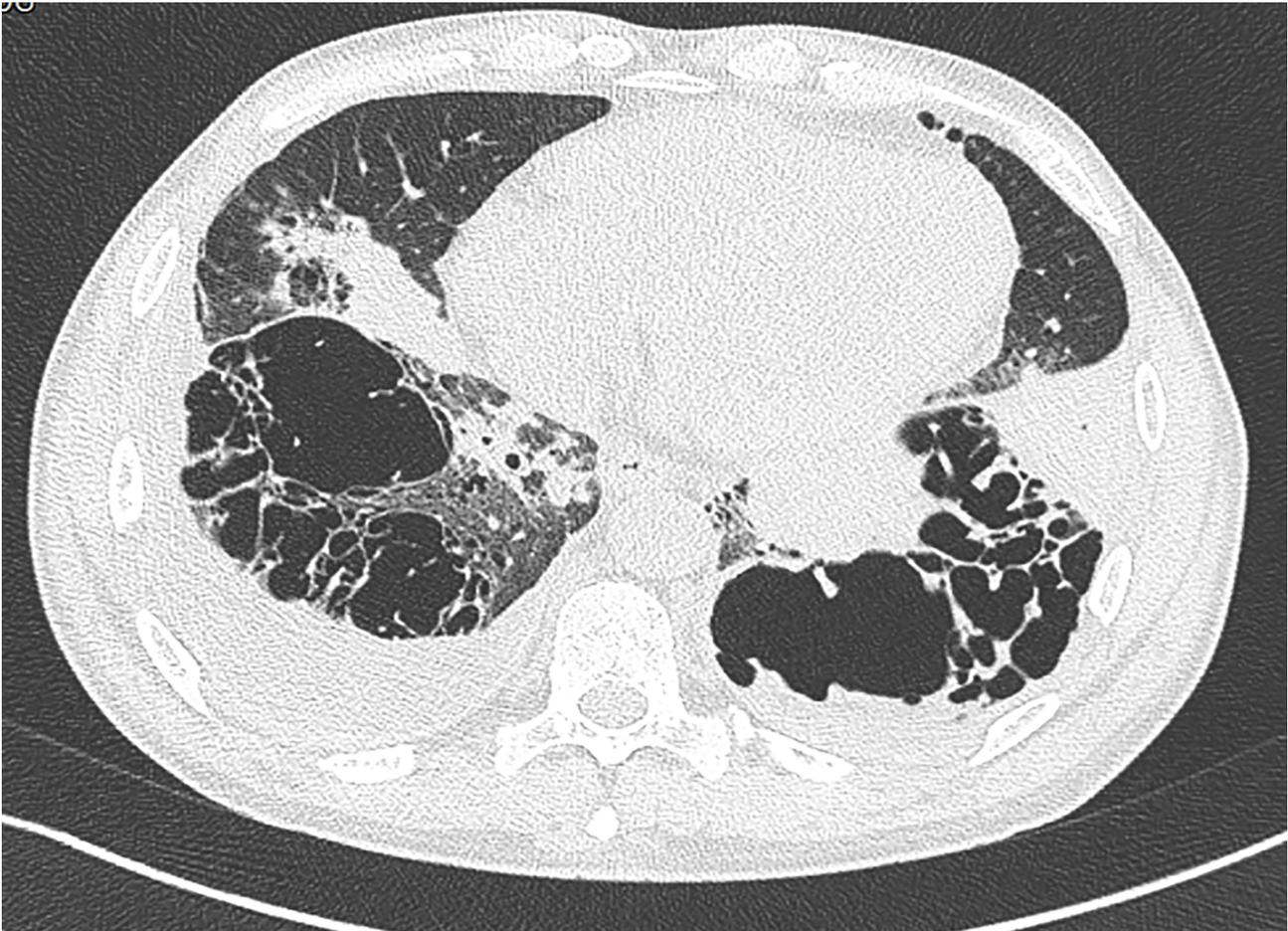


Figura 2. Tomografia computadorizada (TC) de tórax mostrando cavidades pulmonares com destruição do parênquima pulmonar nos lobos inferiores de ambos os lados e derrame pleural à direita.



A ecocardiografia excluiu hipertensão pulmonar. Os resultados da espirometria revelaram capacidade vital forçada normal (4,43 L, 99% do previsto), volumes pulmonares estáticos normais (capacidade pulmonar total de 6,61 L, 93% do previsto), resistência das vias aéreas normal e capacidade de difusão do monóxido de carbono reduzida (DLCO 4,03 mmol/min/kPa, 40,7% do previsto). Os resultados foram compatíveis com diagnóstico de DMTC. Após terapia de indução com ciclofosfamida, foi iniciado tratamento com azatioprina (2 mg/Kg/dia). O paciente apresentou melhora significativa, com a creatinina sérica caindo para 1,2 mg/dL. Três meses após o episódio inicial, o paciente estava assintomático. Ele apresentou melhora contínua evidente da função renal (creatinina sérica de 0,97 mg/dL, proteinúria de 335 mg/24 horas, sedimento urinário normal), bem como melhora dos sintomas respiratórios e dos testes de função pulmonar.

DISCUSSÃO

A DMTC é uma síndrome rara caracterizada pela sobreposição de distúrbios reumáticos – tais como LES, esclerose sistêmica e polimiosite – com títulos elevados de marcador sorológico para anticorpos anti-RNP. Os critérios diagnósticos de Alarcon-Segovia e Kahn são os algoritmos mais utilizados para estabelecer o diagnóstico de DMTC.⁵ Ambas as classificações incluem critérios sorológicos (títulos elevados de anticorpos anti-RNP) e clínicos (inchaço das mãos, sinovite, miosite e fenômeno de Raynaud).⁶ Nosso paciente apresentava níveis elevados de anticorpos anti-RNP, mãos inchadas, sinovite e fenômeno de Raynaud, satisfazendo assim os critérios diagnósticos para DMTC. Embora quase todos os órgãos possam estar envolvidos na DMTC, acometimento renal grave é incomum e há a hipótese de que títulos elevados de anticorpos anti-RNP possam auferir proteção contra o desenvolvimento de glomerulonefrite proliferativa difusa.⁷⁻¹¹ As apresentações mais comuns de doença renal na DMTC são nefropatia membranosa e glomerulonefrite mesangioproliferativa. Nefropatia intersticial e vasculopatia renal são menos frequentes e podem levar a hipertensão maligna, como observado na crise renal esclerodérmica.⁹⁻¹¹ Dados publicados relatam apenas alguns casos de GNC associada a doença do tecido conjuntivo, especialmente DMTC.

Considerando-se apenas o subgrupo de pacientes com GNC pauci-imune ANCA-negativa, o número de casos relatados é ainda menor.^{4,12,13} Identificamos apenas três casos de GNC pauci-imune ANCA-negativa associada a DMTC.¹⁴⁻¹⁶ Em função da raridade dessa associação, decidimos relatar o caso de um paciente com GNC necrosante pauci-imune comprovada por biópsia sem positividade para ANCA que apresentava simultaneamente marcadores clínicos e sorológicos de DMTC. Protocolos terapêuticos específicos para pacientes com GNC e DMTC não estão disponíveis devido à raridade dessa associação. O tratamento para DMTC deve ser individualizado, dependendo de quais órgãos foram acometidos e de sua gravidade.^{6,17,18} No presente relato de caso, a abordagem terapêutica foi baseada na estratégia mais comumente aceita para GNC pauci-imune em função da ordem de grandeza do acometimento renal, que portanto incluiu ciclofosfamida em combinação com corticoterapia em altas doses, seguidas de azatioprina.¹⁹ O uso bem-sucedido de azatioprina em terapia de manutenção foi relatado em um caso de GNC pauci-imune associada a DMTC.¹⁵ A azatioprina também tem sido usada no tratamento da DMTC com bons resultados, particularmente na presença de comprometimento pulmonar, articular ou neurológico.^{6,17,20} Como esperado, os desfechos renais teriam sido melhores se o tratamento tivesse sido iniciado nos estágios iniciais da doença.^{5,14} Foi observado desfecho clínico favorável, com recuperação da função renal, normalização do sedimento urinário, redução significativa da proteinúria e melhora substancial nos testes de função pulmonar. A melhora observada em vários órgãos após imunossupressão consolidou a hipótese da origem imunológica comum das disfunções renais e pulmonares.

CONCLUSÃO

O presente relato de caso descreve uma forma extremamente rara de acometimento renal na DMTC: um caso de GNC pauci-imune ANCA-negativa. O artigo também destaca o papel crucial do exame clínico detalhado, dos marcadores sorológicos e da presença de um nível elevado de suspeita para se chegar a um diagnóstico incomum que, por vezes, é desconsiderado. Não há protocolo de tratamento para essa patologia, mas a avaliação cuidadosa do acometimento dos órgãos e de sua gravidade devem guiar a melhor estratégia terapêutica.

No presente relato de caso, o controle bem-sucedido da doença foi obtido com ciclofosfamida e corticoterapia em altas doses, seguidos de tratamento com azatioprina.

REFERÊNCIAS

1. Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:313-8.
2. Sampathkumar K, Ramakrishnan M, Sah AK, Gowtham S, Ajeshkumar RN. ANCA negative pauci-immune glomerulonephritis with systemic involvement. *Indian J Nephrol* 2010;20:43-7.
3. Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:599-605.
4. Tewari R, Badwal S, Kumar A, Subramaniam S, Nijhawan VS, Srinivas V. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative crescentic paucimmune glomerulonephritis in a case of scleroderma with systemic lupus erythematosus overlap. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27:602-5.
5. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989;16:328-34.
6. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:61-72.
7. Farhey Y, Hess EV. Mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2005;10:333-42. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1790100508>
8. Bennett RM, O'Connell DJ. Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1980;10:25-51.
9. Kobayashi S, Nagase M, Kimura M, Ohyama K, Ikeya M, Honda N. Renal involvement in mixed connective tissue disease. Report of 5 cases. *Am J Nephrol* 1985;5:282-9.
10. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio FP Jr, Massry SG. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986;16:135-45.
11. Bennett RM, Spargo BH. Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1977;63:534-41.
12. Baldeo C, Ali R, Hritani A, Poenariu A. ANCA-Negative Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis Linked with Non-Small Cell Carcinoma of the Lung. Case reports. *Nephrol Dial* 2015;5:168-72.
13. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1593-9.
14. Hayashi M, Naito S, Kamata M, Furuya M, Watarai R, Okina C, et al. A case of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-negative necrotizing glomerulonephritis (GN) superimposed on mixed connective tissue disease (MCTD). *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2012;54:556-60.
15. Mampilly N, Mathew M. A Case of ANCA Negative Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis in Mixed Connective Tissue Disease. *BMH Med J* 2015;2:47-52.
16. Yeturi S, Cronin M, Robin A, Lorna C, Rosenthal AK. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis in Connective Tissue Disease. *Case Rep Rheumatol* 2016;2016:9070487.
17. Lozada CJ, Hoffman RW. Management of mixed connective tissue disease. *Fut Rheumatol* 2008;3:357-67.
18. Kim P, Grossman JM. Treatment of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:549-65.
19. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
20. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016;352:h6819.