

Glomeruloesclerose Segmentar e Focal e Nefropatia Membranosa sobrepostas em paciente com Síndrome Nefrótica: relato de caso*

Focal and Segmental Glomerulosclerosis and Membranous Nephropathy overlapping in a patient with Nephrotic Syndrome: a case report

Autores

Crislaine Aparecida da Silva¹
 Fabiano Bichuette Custódio¹
 Maria Luíza Gonçalves dos Reis Monteiro¹
 Stanley de Almeida Araújo²
 Liliâne Silvano Araújo¹
 Rosana Rosa Miranda Côrrea¹
 Marlene Antônia dos Reis¹
 Juliana Reis Machado¹ 

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais, Uberaba, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Data de submissão: 19/11/2018.

Data de aprovação: 07/12/2018.

Correspondência para:

Juliana Reis Machado
 E-mail: juliana.patologiageral@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0239

*O estudo foi realizado no Serviço de Patologia Geral e Nefropatologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

RESUMO

Introdução: Alguns casos de nefropatia membranosa (NM) apresentam glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) tipicamente associada a progressão da doença. Contudo, relatamos o caso de uma paciente que parece ter NM e GESF, ambas primárias. **Apresentação do caso:** Uma jovem branca de 17 anos de idade com edema de membros inferiores associado a episódios de urina espumosa e hipertensão apresentou-se com achados físicos e laboratoriais sugestivos de síndrome nefrótica. Foi realizada biópsia renal. GESF foi observada por microscopia de luz em alguns glomérulos que apresentavam lesões de ponta, enquanto em outros o achado era acompanhado por hipertrofia podocitária e descolamento de podócitos no espaço urinário, compatíveis com podocitopatia GESF. Além disso, as alças capilares estavam espessadas com irregularidades na membrana basal devido a “espículas” compatíveis com NM estágio II. Imunofluorescência revelou depósitos finamente granulares de IgG, IgG4 e PLA2R nas alças capilares. Microscopia eletrônica exibiu depósitos subepiteliais e apagamento de pedicelos. Tais achados morfológicos são compatíveis com GESF e NM estágio II. **Conclusões:** No presente caso, as características clínicas e morfológicas revelaram uma possível sobreposição de GESF primária e NM, uma vez que a glomeruloesclerose segmentar e focal não parece estar relacionada com a progressão da NM, mas com a podocitopatia GESF.

Palavras-chave: Glomerulosclerose Segmentar e Focal; Glomerulonefrite Membranosa; Síndrome Nefrótica.

ABSTRACT

Introduction: Some cases of membranous nephropathy (MGN) present focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) typically associated with disease progression. However, we report a case of a patient who seemed to have MGN and FSGS, both primary. **Case presentation:** A 17-year-old female, Caucasian, presenting lower extremity edema associated with episodes of foamy urine and high blood pressure, had physical and laboratorial exams indicating nephrotic syndrome. A renal biopsy was performed and focal and segmental glomerulosclerosis were observed under light microscopy in some glomeruli presented as tip lesion, and in others it was accompanied by podocyte hypertrophy and podocyte detachment in urinary space, compatible with podocytopathy FSGS. Besides, there were thickened capillary loops with basement membrane irregularities due to “spikes” compatible with MGN stage II. Immunofluorescence showed finely granular IgG, IgG4, and PLA2R deposits in capillary loops and, in electron microscopy, subepithelial deposits and foot process effacement. These morphological findings are compatible with FSGS and MGN stage II. **Conclusions:** In the present case, clinical and morphological characteristics showed a possible overlap of primary FSGS and MGN as focal and segmental glomerulosclerosis does not seem to be related with MGN progression but with the podocytopathy FSGS.

Keywords: Glomerulosclerosis, Focal Segmental; Glomerulonephritis, Membranous; Nephrotic Syndrome.

INTRODUÇÃO

A nefropatia membranosa (NM) é causada pela deposição subepitelial de imunocomplexos. A NM é responsável por cerca de 20% das glomerulopatias primárias em adultos e afeta predominantemente homens entre 40 e 50 anos de idade.¹ Os pacientes apresentam proteinúria, edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia, sendo a forma primária (75%) devida a depósitos de imunoglobulinas *in situ* contra o receptor da fosfolipase A2 (PLA2R) do antígeno podocitário. No estágio I da doença, os glomérulos encontram-se normais à microscopia de luz (ML) e o diagnóstico só é possível através de imunofluorescência (IF) e microscopia eletrônica de transmissão (MET), que evidenciam depósitos subepiteliais de IgG. O estágio II apresenta projeções da membrana basal glomerular (MBG) entre os depósitos, denominadas “espículas”, melhor visualizadas por coloração de prata. Com a progressão da doença os depósitos são incorporados à MBG, o que resulta em um aspecto de “corrente” (estágio III), para serem posteriormente reabsorvidos, aumentando a espessura da MBG (estágio IV).²

A coexistência de NM com outras doenças renais já foi relatada,³⁻⁶ incluindo NM e GESF,^{7,8} com GESF em suas variantes celular⁹ e colapsante.^{10,11} Portanto, relatamos o caso de uma paciente com características morfológicas de duas entidades glomerulares primárias, NM e GESF.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Uma jovem branca de 17 anos investigada por proteinúria apresentou-se com edema de extremidades inferiores associado a episódios de urina espumosa e hipertensão arterial. A paciente referiu não fazer uso de medicamentos, ausência de artralgia, artrite, lesões cutâneas ou histórico familiar de nefropatia. Seus exames laboratoriais à internação exibiram os seguintes resultados: creatinina sérica 0,8 mg/dL; ureia 22 mg/dL; glicemia 82 mg/dL; colesterol total 460 mg/dL; colesterol LDL 340 mg/dL; triglicérides 243 mg/dL; e albumina sérica 2,59 g/dL. Sua proteinúria era de 4370 mg/24h e a urinálise mostrava 300 mg/dL de proteínas, 10.000 leucócitos/mL e 22.000 eritrócitos/mL. O fator reumatoide estava em 13 UI/mL e os componentes C3 e C4 estavam normais. As dosagens de FAN, anti-DNA e a sorologia para HIV, HCV, HBV e VDRL foram negativas. Após os exames, a paciente começou a usar 40 mg/dia de furosemida e 20 mg/dia de sinvastatina.

A paciente foi submetida a biópsia renal sem intercorrências, e foram realizadas análises por meio da ML, IF e MET. Havia 23 glomérulos para análise por ML. Todos os glomérulos apresentavam alças capilares espessadas devido a depósitos epimembranosos (Figura 1A). Havia também irregularidades na membrana basal formando “espículas” em padrão global e difuso nos glomérulos (Figura 1B). Além disso, dez glomérulos apresentavam aumento da matriz mesangial com colapso de alças capilares em menos da metade de cada glomérulo, caracterizando esclerose segmentar; alguns apresentavam hipertrofia podocitária e descolamento de podócitos no espaço urinário, com glomérulo exibindo lesão de ponta (Figura 1C). Havia discreta fibrose intersticial e atrofia tubular. O compartimento vascular não apresentou achados dignos de nota.

A IF revelou marcação positiva acentuada finamente granular global e difusa para IgG, IgG4 e PLA2R nos glomérulos (Fig.1D), bem como das cadeias leves Kappa e Lambda. C3 apresentou positividade segmentar granular discreta nos glomérulos e positividade segmentar na cápsula de Bowman. IgA, IgM, C1q e fibrinogênio foram negativos.

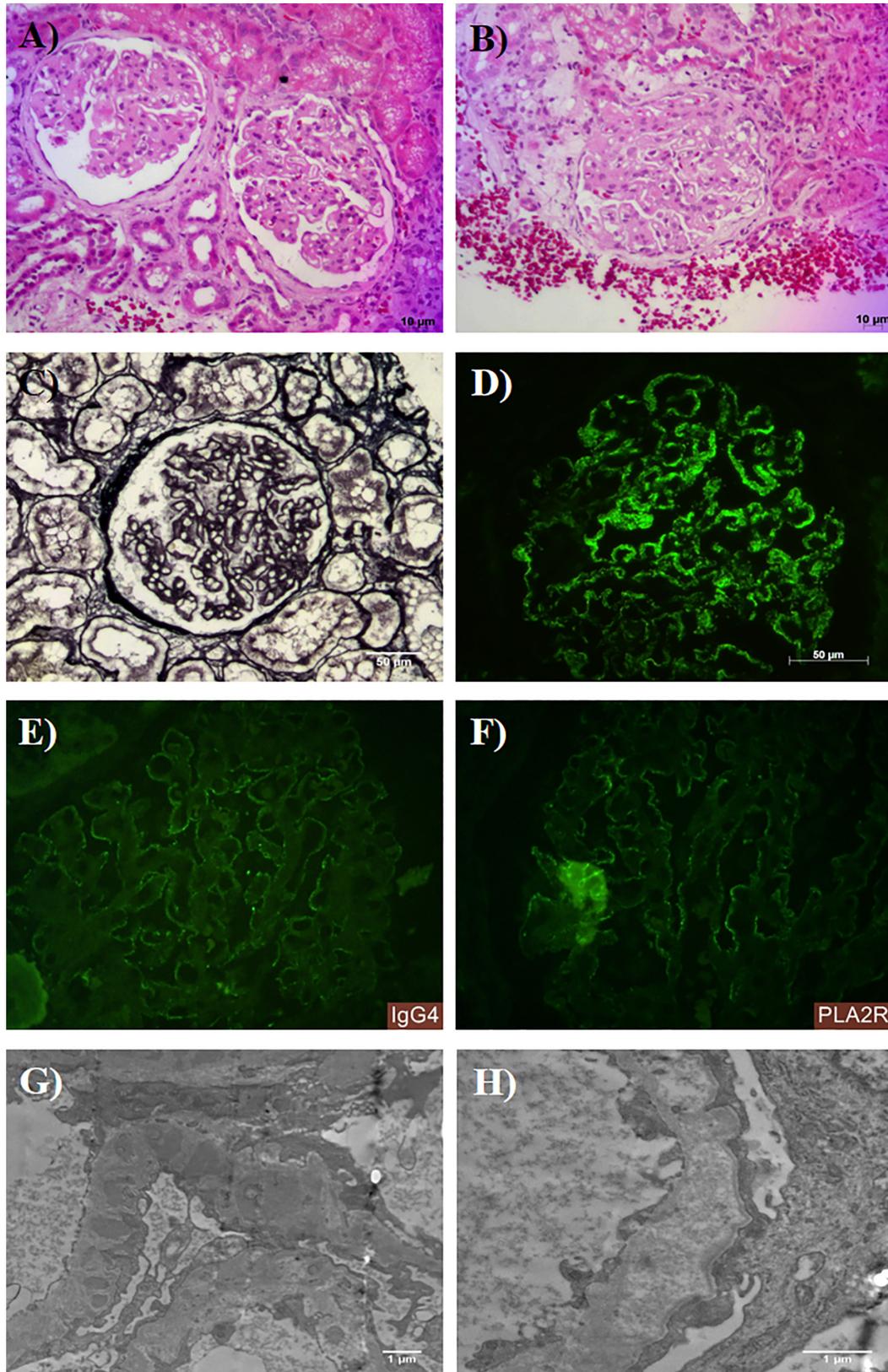
A MET revelou depósitos subepiteliais amorfos elétron-densos, com alguns depósitos separados uns dos outros por espículas na membrana basal (Figura 1E), áreas de reabsorção de imunocomplexos e apagamento de pedicelos (Fig.1F). Não havia depósitos mesangiais, subendoteliais ou outros depósitos glomerulares.

Depois da confirmação do diagnóstico, o tratamento com inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) foi iniciado e a paciente entrou em remissão espontânea por um ano. Após esse período houve aumento na proteinúria (5712 mg/24h), o que levou ao início do tratamento com ciclosporina. Devido a ausência de resposta por três meses, iniciou-se tratamento com ciclofosfamida alternada com prednisona, com melhora da proteinúria desde então.

DISCUSSÃO

O presente relato descreve o caso de uma paciente com síndrome nefrótica (SN), cuja biópsia renal revelou padrão morfológico de duas entidades distintas. As irregularidades da MBG observados na ML, os depósitos de IgG e PLA2R vistos na IF e os depósitos subepiteliais elétron-densos

Figura 1. Cortes histológicos de biópsia renal com diagnóstico morfológico de nefropatia membranosa (NM) concomitante a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF). Microscopia de luz revela (A) espessamento das alças capilares por depósitos epimembranosos (HE); (B) lesão de ponta por esclerose segmentar, hipertrofia podocitária e destacamento de podócitos no espaço urinário (HE); (C) irregularidades na membrana basal glomerular formando "espículas" (PAMS). Imunofluorescência para (D) IgG, (E) IgG4 e (F) PLA2R em padrão acentuadamente positivo finamente granular, subepitelial, global e difuso. Microscopia eletrônica exibindo alça capilar com depósitos subepiteliais elétrondensos com formação de "espículas" na MBG (G) e apagamento dos de pedicelos com áreas com reabsorção de depósitos (F).



identificados na MET, são característicos da nefropatia membranosa estágio II.² Além disso, os achados de glomeruloesclerose segmentar e focal por ML, a hipertrofia podocitária, as lesões de ponta e o apagamento dos pedicelos visualizados MET, caracterizam a podocitopatia por GESF.¹² Não houve evidência de doenças secundárias.

NM e GESF são importantes causas de SN em adultos, sendo a NM responsável por 20% e a GESF por 40% dos casos. A patogênese da NM envolve a formação de imunocomplexos na região subepitelial. A NM é considerada uma doença autoimune limitada ao rim, pois a formação de imunocomplexos se deve à ligação da imunoglobulina ao antígeno podocitário PLA2R *in situ*, que leva à ativação do sistema do complemento, causando lesão podocitária e consequentemente SN e insuficiência renal.¹³ A GESF é uma podocitopatia na qual a lesão glomerular é causada por alterações intrínsecas e/ou extrínsecas nos podócitos, que levam a apagamento dos pedicelos e esclerose.¹²

A NM tem um curso clínico amplamente variável, pois pode haver pacientes com remissão espontânea da proteinúria, proteinúria persistente ou progressão para insuficiência renal.¹ A glomeruloesclerose é um achado comum na NM, e pacientes com esse achado geralmente apresentam pressão arterial mais elevada, proteinúria de duração mais longa, hematuria persistente e níveis mais altos de creatinina em relação aos pacientes sem glomeruloesclerose. Além disso, observa-se acentuada fibrose intersticial e atrofia tubular e presença de aterosclerose, indicando pior prognóstico para esses pacientes, o que provavelmente representa uma evolução da NM para a cronicidade. A maioria desses pacientes tem NM em estágios mais avançados, como III e IV, uma vez que a glomeruloesclerose pode se dever a lesões podocitárias em função da própria progressão da doença, gerando alterações ativas e degenerativas nessas células e levando à aderência ao epitélio parietal e ao desenvolvimento de esclerose.^{14,15}

Embora a glomeruloesclerose na NM possa estar relacionada à progressão natural da doença, a esclerose nesse caso provavelmente não está relacionada ao dano epitelial causado pela progressão da doença para estágios avançados, mas provavelmente representa uma característica morfológica da GESF como doença glomerular primária. Portanto, esses pacientes provavelmente têm GESF primária e NM primária como duas doenças sobrepostas, pois

apresentam esclerose segmentar focalmente na forma de lesões de ponta, glomérulos com hipertrofia podocitária e podócitos destacados no espaço urinário, que sugerem fortemente esclerose segmentar por podocitopatia.¹⁶ Comparativamente, a esclerose segmentar devida a processo cicatricial geralmente se apresenta como esclerose com áreas hipocelulares e aderência à cápsula de Bowman.

Este fato é corroborado pela literatura, que mostra que cerca de 78% dos pacientes com GESF acompanhada por NM apresentam esclerose segmentar acompanhada por podócitos hipertróficos, além de hipertensão, hematuria e proteinúria elevada em comparação a pacientes com NM sem esclerose.¹⁷

O caso de uma jovem com idade semelhante à da nossa paciente, em quem se observou esclerose segmentar acompanhada de hipertrofia podocitária, deposição de IgG finamente granular e apagamento de pedicelos, sugere a concomitância das duas entidades.⁹

Nossa paciente apresentou um perfil de imunomarcagem por anticorpos compatível com NM primária, uma vez que deposição de PLA2R e IgG4 foi identificada na biópsia. Foi recentemente observado que pacientes com NM concomitantemente a GESF apresentam perfil clínico e níveis de autoanticorpos compatíveis com NM primária. Cerca de 80% dos pacientes com NM-GESF apresentam PLA2R circulante, semelhantemente a indivíduos com NM isolada. Em pacientes com GESF apenas, a triagem para PLA2R foi negativa. Da mesma forma, 75% dos pacientes com lesões combinadas e 79% dos pacientes com NM apresentaram expressão glomerular positiva para PLA2R. Além disso, os pacientes que apresentaram NM com ou sem esclerose tiveram deposição glomerular de IgG4 em comparação aos pacientes com GESF.¹⁸

No tocante à evolução clínica da paciente, após um ano ela entrou em remissão espontânea. Em seguida, a doença progrediu para proteinúria basal de 2655 mg/24h, o que se mantém até o presente momento. Foi relatado que a presença de glomeruloesclerose na NM está associada a pior prognóstico.¹⁹ Após seguimento de três anos, 64 pacientes com lesões combinadas apresentaram evolução pior do que pacientes apenas com NM, sem relação com os estágios mais avançados da NM.²⁰ Isso indica que a ocorrência das duas doenças sobrepostas pode predizer o curso clínico dos pacientes com NM independentemente do estadiamento.

Tendo em vista os nossos achados e as descrições presentes na literatura, concluímos que GESF e NM podem se sobrepor, embora o mecanismo de concomitância não seja conhecido. Lesão glomerular inicial pode predispor o surgimento de uma doença mediada por imunocomplexos devido à lesão da barreira de filtração glomerular.¹³ Assim, a lesão podocitária na GESF pode levar à formação de imunocomplexos subepiteliais por exposição a antígenos locais, como observado em um paciente no qual, após sete anos de diagnóstico de GESF, NM foi identificada em uma segunda biópsia⁸, indicando que a lesão por GESF pode ter levado ao desenvolvimento de NM. Além disso, as lesões por NM podem levar ao surgimento de GESF, pois os depósitos subepiteliais podem dificultar a aderência dos podócitos à MBG através da integrina $\alpha3\beta1$, levando à perda de podócitos. Áreas desnudadas da MBG favorecem a aderência dessas regiões ao epitélio parietal com formação de sinéquias, obliteração capilar e posterior esclerose, desenvolvendo assim a glomeruloesclerose segmentar.¹⁵

Alguns casos de NM apresentam glomeruloesclerose segmentar e focal tipicamente associada a progressão da doença. No entanto, relatamos o caso de uma paciente que parecia ter GESF e NM, ambas primárias, enquanto as características morfológicas da biópsia e a evolução clínica sugeriam fortemente a concomitância das duas doenças glomerulares primárias. Contudo, os mecanismos de lesão nesses casos ainda estão cercados por incertezas. Assim, mais estudos são necessários para elucidar a sobreposição dessas glomerulopatias primárias.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU).

Os autores agradecem ainda a Universidade Federal do Triângulo Mineiro, a disciplina de patologia geral e os funcionários do serviço de nefropatologia: Alberto Borba, Edson Santos, João Noberto, Laura Penna, Lívia Alves e Vandair Gonçalves.

REFERÊNCIAS

- Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc* 2015;114:102-11.
- Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy*. *Am J Kidney Dis* 2015;66:e15-7.
- Ma XZ, Zhang H, Wang SX, Zou WZ, Wang HY. [Two cases report and literature review of IgA nephropathy combined with primary membranous nephropathy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2006;45:472-4. [Article in Chinese].
- Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, Chen XM. Coexistence of IgA nephropathy and membranous nephropathy. *Acta Pathol Jpn* 1985;35:1293-9.
- Balafa O, Kalaitzidis R, Liapis G, Xiromeriti S, Zarzoulas F, Baltatzis G, et al. Crescentic glomerulonephritis and membranous nephropathy: a rare coexistence. *Int Urol Nephrol* 2015;47:1373-7.
- Liu Y, Xie H, Lin H, Chen S, Wang W, Zhao G, et al. Coexistence of Fabry Disease and Membranous Nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2016;10:48-50.
- Amenta PS, Swartz C, Katz SM. Concurrent focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1989;32:173-7.
- Warwick GL, McLay A, Boulton-Jones JM. Membranous nephropathy developing in a patient with previously diagnosed focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:520-2.
- Kambham N, Markowitz GS, Slater LM, D'Agati VD. An 18-year-old female with acute onset of nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000;36:441-6.
- Al-Shamari A, Yeung K, Levin A, Taylor P, Magil A. Collapsing glomerulopathy coexisting with membranous glomerulonephritis in native kidney biopsies: a report of 3 HIV-negative patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:591-5.
- Larsen CP, Beggs ML, Walker PD, Saeed M, Ambruzs JM, Messias NC. Histopathologic effect of APOL1 risk alleles in PLA2R-associated membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2014;64:161-3.
- Sethi S, Zand L, Nasr SH, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014;7:531-7.
- Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol* 2014;36:381-97.
- Van Damme B, Tardanico R, Vanrenterghem Y, Desmet V. Adhesions, focal sclerosis, protein crescents, and capsular lesions in membranous nephropathy. *J Pathol* 1990;161(1):47-56.
- Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:38-48.
- D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
- Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;41:428-34.
- Gu QH, Cui Z, Huang J, Zhang YM, Qu Z, Wang F, et al. Patients With Combined Membranous Nephropathy and Focal Segmental Glomerulosclerosis Have Comparable Clinical and Autoantibody Profiles With Primary Membranous Nephropathy: A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3786.
- Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, Jacob TG, Agarwal SK, Roy TS, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis: a clinico-pathological and stereological study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:444-9.
- Lee HS, Koh HI. Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1993;39:7-16.