

Glomeruloesclerose nodular em paciente fumante não diabético, hipertenso e dislipidêmico: relato de caso

Nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive, dyslipidemic, smoker patient: a case report

Autores

Liliane Silvano Araújo¹
Alessandro Alves Queiroz²
Maria Luíza Reis Monteiro¹
Crislaine Aparecida Silva¹
Lívia Helena de Moraes Pereira¹
Mariana Molinar Mauad Cintra¹
Claudia Renata Bibiano Borges¹
Juliana Reis Machado³
Marlene Antônia dos Reis¹

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

² Hospital Geral Clériston Andrade.

³ Universidade Federal de Goiás.

Data de submissão: 11/12/2015.

Data de aprovação: 27/01/2016.

Correspondência para:

Lívia Helena de Moraes Pereira.
Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
Praça Manoel Terra, nº 330,
Centro, Uberaba, MG, Brasil.
CEP: 38015-050
E-mail: liviahmp@hotmail.com
O trabalho teve o suporte financeiro da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Empresas Brasileiras de Serviços Hospitalares (EBSERH), Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU).

DOI: 10.5935/0101-2800.20160076

RESUMO

Introdução: Este é um relato de caso de um paciente com glomeruloesclerose nodular idiopática, cuja patogênese e morfologia são semelhantes à nefropatia diabética. **Apresentação do caso:** Homem, 64 anos de idade, leucoderma, com dislipidemia, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica secundária ao tabagismo, hipertenso há cinco anos e sem história de *diabetes mellitus*. Ele foi internado com anasarca súbita, perda rápida da função renal com necessidade de hemodiálise imediata. A biópsia renal foi realizada, e as seções foram examinadas por microscopia luz, imunofluorescência e microscopia eletrônica. Achados morfológicos e ultraestruturais mostraram que o perfil da doença estudado fortemente se assemelha à nefropatia diabética. No entanto, a ausência de *diabetes mellitus*, a presença de hialinose arteriolar em arteríolas renais, o fumo do tabaco, e outros fatores clínicos observados podem desempenhar um papel significativo na formação nodular. **Conclusão:** As características clínicas do paciente e, o mais importante, o fato de que ele é fumante favorecem o diagnóstico de "glomeruloesclerose nodular associada ao tabagismo", uma nomenclatura proposta por alguns autores como uma alternativa para o termo glomeruloesclerose nodular idiopática. Este relato de caso clínico realça glomeruloesclerose nodular idiopática como uma doença rara, de etiopatogenia pouco conhecida. Desse modo, mais estudos são necessários para elucidar as causas desta doença.

Palavras-chave: hábito de fumar; hipertensão; nefropatias diabéticas.

INTRODUÇÃO

A glomeruloesclerose nodular idiopática (GNI) é uma entidade rara associada

ABSTRACT

Introduction: This is a case report of a patient with idiopathic nodular glomerulosclerosis whose pathogenesis and morphology are similar to diabetic nephropathy. **Case presentation:** A 64-year-old Brazilian man, leukoderma, dyslipidemic, obese with chronic obstructive pulmonary disease secondary to tobacco smoking, known to be hypertensive for five years and he had no history of diabetes. He was admitted with sudden anasarca, rapid loss of renal function and needed to start hemodialysis immediately. Renal biopsy was performed, and the sections were examined by light microscopy, immunofluorescence and electron microscopy. Morphological and ultrastructural findings showed that the profile of the disease studied herein strongly resembles diabetic nephropathy. However, the absence of *diabetes mellitus*, the presence of arteriolar hyalinosis in renal arterioles, tobacco smoking, and other clinical factors observed can play a significant role in nodular formation. **Conclusion:** The clinical features of the patient, and most importantly, the fact that he is a smoker, favor the diagnosis of "nodular glomerulosclerosis associated with smoking", a nomenclature proposed by some authors as an alternative to the term idiopathic nodular glomerulosclerosis. This clinical case report highlights idiopathic nodular glomerulosclerosis as a rare disease of little known etiopathogenesis; thus, further studies are necessary in order to elucidate the causes of this disease.

Keywords: diabetic nephropathies; hypertension; smoking.

ao tabagismo, à hipertensão¹⁻⁴ e mais recentemente com dislipidemia, obesidade e síndrome metabólica.⁵⁻⁸ Acomete

principalmente homens, idosos, brancos, normoglicêmicos, fumantes, hipertensos, dislipidêmicos, com complicações vasculares periféricas e que apresentam azotemia, insuficiência renal e proteinúria significativas.³ A GNI mostra um padrão histológico de lesão glomerular caracterizada por expansão nodular da matriz mesangial (MM), hialinose arteriolar (HA), ausência de depósitos de imunocomplexos, e, em alguns casos, formação de microaneurismas.^{4,9,10}

O diagnóstico dessa entidade é de exclusão, após terem sido afastadas outras causas de esclerose nodular intercapilar, que antes era característica da classe III da nefropatia diabética (ND).¹¹ O mesmo padrão morfológico é observado à biópsia renal na glomerulonefrite membranoproliferativa, nas disproteinemias, amiloidose, doenças de cadeias leve, doenças de depósitos organizados e, ainda, nas condições de hipóxia ou isquemia crônica, como arterite de Takayasu com estenose de artéria renal, dentre outras.^{3,10}

O cigarro tem sido associado com mais veemência ao desenvolvimento da GNI, sendo responsável por lesão vascular renal e hipertensão crônica.¹² A distinção das glomerulopatias é facilitada pela biópsia renal com a realização de microscopia de luz (ML) e eletrônica (ME), imunofluorescência (IF) e a coloração de Vermelho Congo. Diante dessa entidade pouco descrita, o objetivo desse estudo é relatar o caso de um paciente com características típicas da doença, tanto nos achados clínicos como morfológicos.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 64 anos, leucodermo, hipertenso há 5 anos, dislipidêmico, obeso, portador de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) secundária a tabagismo importante. Não apresentava história de diabetes e não havia antecedentes familiares de nefropatia.

Na admissão apresentava quadro de exacerbação da DPOC, anasarca e hipertensão. Apresentou perda progressiva de função renal, com necessidade de hemodiálise. Foi introduzida prednisona 60 mg/dia, mas sem melhora (*clearance* de creatinina < 10 ml/min). Exames complementares da admissão incluíam: creatinina = 2,1 mg/dL; ureia = 189 mg/dL; glicemia = 83 mg/dL; colesterol total = 363 mg/dL; LDL = 162 mg/dL; triglicerídeos = 99 mg/dL; albumina sérica = 2,6 g/dL; proteinúria de 24h = 1,8 g; urina I =

proteinúria 4+; complemento total, C3, C4, ANCA, ASLO, anti-DNA = negativos; sorologias para HIV, HCV e HBV foram negativas.

O paciente foi submetido à biópsia renal, a amostra foi processada e foram feitas as seguintes colorações: Hematoxilina-Eosina (HE) (Prancha 1A), Prata Metenamina (PAMS) (Prancha 1B), Tricrômico de Masson (TM) (Prancha 1C), Picro-Sírius (PS), (Prancha 1D) e Vermelho Congo (Prancha 1E e 1F) (Figura 1).

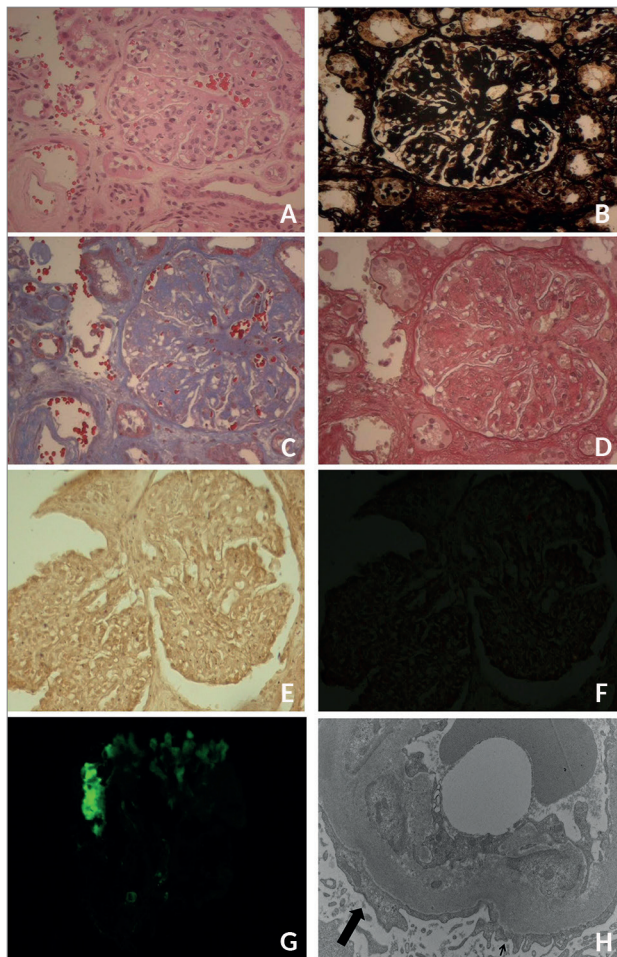
Pela ML, foram observados três glomérulos totalmente esclerosados; três com esclerose segmentar com aumento da MM, colapso das alças capilares adjacentes e aderência à cápsula de Bowman; em dois havia expansão mesangial com formação de nódulos intercapilares com capilares abertos na periferia do eixo; e em um deles aparente formação de aneurisma.

A membrana basal glomerular (MBG) apresentava-se duplicada em algumas alças capilares. O compartimento tubular e intersticial apresentava fibrose intersticial moderada acompanhada de túbulos atrofícos, focos discretos com infiltrado inflamatório mononuclear e alguns túbulos com tubulite discreta e dilatação. Pequeno foco com calcificação e alguns cilindros hialinos.

No compartimento vascular havia uma arteríola com depósito hialino acentuado na parede e espessamento fibroelástico intimal acentuado em artéria interlobular. Não havia artéria arciforme para ser analisada. Na avaliação pelo Vermelho Congo o resultado foi negativo, confirmado pela não refringência na luz polarizada (Prancha 1F) (Figura 1).

Na IF os resultados foram: 1) Soro anti-IgA negativo nos glomérulos e positivo em cilindros; 2) Soro anti-IgG negativo; 3) Soro anti-IgM (Prancha 1G) (Figura 1): aprisionamento segmentar irregular em três glomérulos e nos glomérulos esclerosados, além da parede vascular; 4) Soro anti-C1q: aprisionamento segmentar irregular discreto em um glomérulo e nos glomérulos esclerosados, na cápsula de Bowman e na parede vascular; 5) Soro anti-C3: aprisionamento segmentar irregular moderado em um glomérulo e nos glomérulos esclerosados, também na parede vascular e focal peritubular; 6) Soro anti-Kappa positivo segmentar irregular discreto em um glomérulo, positivo em cilindros; 7) Soro anti-Lambda positivo segmentar irregular discreto em um glomérulo e em cilindros; 8) Soro anti-Fibrinogênio negativo.

Figura 1. Alterações histológicas da Glomeruloesclerose Nodular Idiopática. Prancha 1. Cortes histológicos de biópsia renal com diagnóstico de Glomeruloesclerose Nodular Idiopática (GNI). ML mostrando: expansão mesangial difusa em (A) HE; (B) PAMS; (C) TM; (D) Picro-Sírius; (E) Vermelho Congo sem Permanganato de Potássio com Amiloidose negativa, (F) Vermelho Congo sob luz polarizada não refringente. Imunofluorescência positiva para anti-IgM (G). ME mostrando áreas preservadas (seta menor) e áreas de apagamento (seta maior) dos processos podocitários (H) (12000x).



Na ME (Prancha 1H) (Figura 1) não foram encontrados depósitos estruturados (fibrilares) no mesângio ou nas alças capilares, seja subendotelial, subepitelial ou intramembranoso. Em uma alça capilar havia material eletrondenso subendotelial de aspecto inespecífico. Realizou-se a morfometria automatizada da espessura da MBG, medindo a distância entre a membrana citoplasmática do endotélio até a membrana citoplasmática do pedicelo/podócito, com 40 medidas, resultando em média = $409,06 \pm 86,41$ nm e mediana = $375,63$ ($295,12 - 650,50$) nm. Havia alterações no citoplasma dos podócitos, tais como não formação dos pedicelos ou alargamento deles ou ainda aproximação dos pedicelos, no entanto, havia pedicelos preservados.

DISCUSSÃO

O quadro clínico deste paciente é compatível com uma síndrome nefrótica, com comorbidades importantes e perda rápida da função renal, com necessidade de suporte dialítico. Essa apresentação clínica poderia ser encontrada na maioria das glomerulopatias relacionadas como diagnóstico diferencial, no entanto, os achados na ML evidenciam um padrão idêntico à ND, na qual se percebem nódulos de esclerose de natureza colágena, bem corados pela TM e PS, e caracteristicamente argirófilos. Como não há evidências clínicas e laboratoriais de DM, o diagnóstico dado é de GNI.^{4,8}

Na IF não há depósitos típicos; pode-se perceber depósitos inespecíficos de C3 em vasos e áreas de esclerose, e IgG por vezes com padrão linear fraco no glomérulo. A ME evidencia uma MBG espessada, com aumento importante da MM e áreas de perda da arquitetura do podócito e seus prolongamentos; não há depósitos organizados ou com características específicas. Há grande semelhança com a ND, inclusive com achados como capuz de fibrina (*fibrin caps*) e gota capsular (*capsular drops*).¹³

Estudo clínico-patológico de 15 pacientes com GNI relatou a HA combinada nas arteríolas aferente e eferente, porém sem casos com a lesão gota capsular. Embora o mecanismo de formação de arteriosclerose nessas arteríolas seja incerto, acredita-se que a HA possa ter um papel significativo na progressão para a formação nodular da GNI.²

Outro trabalho descreve alterações semelhantes às nossas, mostrando 10 pacientes com histórico de tabagismo e hipertensão de longa data, mais proteinúria. As lesões foram de glomeruloesclerose mesangial difusa (seis casos), glomeruloesclerose mesangial nodular (quatro casos) e HA (oito casos), havia espessamento da MBG e perda dos processos podocitários.¹²

A patofisiologia do desenvolvimento da GNI mais aceita é a associada ao tabaco, e envolve mecanismos de indução de estresse oxidativo, formação de Produtos Finais de Glicação Avançada (AGE), angiogênese, e alteração da hemodinâmica intrarrenal.^{3,12} O estresse oxidativo pode ser causado pelos radicais livres que estão no fumo do cigarro. A lesão causada aumenta a produção da MM via ativação do fator de crescimento tumoral β (TGF β) e fator de crescimento semelhante à insulina.³

A ligação do receptor específico (RAGE) ao AGE também pode induzir estresse oxidativo indiretamente pela regulação positiva celular de enzimas oxidativas. No rim, o RAGE é expresso predominantemente nos podócitos, e quando ocorre a junção dele ao ligante há ativação de múltiplas cascatas de sinalização através do NF- κ B, proteínas quinases, vias JAK/STAT e via SMAD, o que promove a proliferação de células mesangiais e a síntese de citocinas fibrogênicas, como o PDGF e o TGF β . Produtos reativos de glicação estão em extratos aquosos e no fumo do tabaco e podem reagir rapidamente com proteínas para formar AGE.^{3,5}

A nicotina parece ativar a angiogênese por meio da ligação direta com receptores de acetilcolina localizados nas células endoteliais. Essa ativação, que leva à vasodilatação, associada à desregulação na produção de colágeno tipo IV, promove espessamento da MBG e induz albuminúria.³

Estudos têm demonstrado que o cigarro aumenta a excreção de albumina urinária na população em geral, mesmo em pacientes não diabéticos e normotensos.^{5,14} No entanto, a maioria das pesquisas da função renal em fumantes de longo prazo relata uma alta prevalência de hipertensão e DM.¹⁵

Um trabalho descreveu o caso de uma mulher de 70 anos com histórico de longa data de hipertensão e tabagismo grave (60 anos-maço) interrompido há 20 anos. Não tinha história de DM, mas teve DPOC grave e insuficiência renal crônica. Ela possuía um perfil muito semelhante ao paciente deste caso e, segundo os autores, estas são características clínicas fortemente sugestivas de “glomeruloesclerose nodular associada ao fumante”, designação proposta pelos autores para substituir o termo GNI.³

A hipertensão concomitante ao tabagismo, além da suscetibilidade genética e ambiental, pode auxiliar no desenvolvimento da lesão renal crônica.¹² A hipóxia induzida em pacientes com DPOC, também parece contribuir com a GNI. A redução dos níveis de oxigênio pode ativar o sistema nervoso simpático e o sistema renina angiotensina, que induzem a remodelação vascular, com hipóxia tecidual, lesão endotelial e queda da taxa de filtração glomerular. Esse mesmo mecanismo de hipóxia induzido pela DPOC pode explicar a alteração hemodinâmica intrarrenal causada pelo cigarro.³

A GNI é uma morbidade rara, de patogênese pouco conhecida, contudo, novos relatos de casos

têm auxiliado no entendimento da doença e no traçado do perfil desses pacientes. O tabagismo tem se firmado cada vez mais como causa da GNI, sendo até considerada a mudança na designação dessa entidade. Entretanto, não há como afastar outras vias de desenvolvimento da GNI, visto que diversos mecanismos parecem colaborar com a formação da glomeruloesclerose nodular. Torna-se necessário aprofundar as pesquisas e avaliar de forma mais específica os fatores causais da entidade.

REFERÊNCIAS

1. Halmai R, Degrell P, Szijártó IA, Mátyás V, Molnár GA, Kovács T, et al. Smoking as the potential link between Kimmelstiel-Wilson lesion and non-diabetic nodular glomerulosclerosis in male patients - a single center retrospective. *Clin Nephrol* 2013;80:23-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CN107812>
2. Li W, Verani RR. Idiopathic nodular glomerulosclerosis: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol* 2008;39:1771-6. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2008.05.004>
3. Nasr SH, D'Agati VD. Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2032-6. DOI:<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006121328>
4. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'Agati VD. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum Pathol* 2002;33:826-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/hupa.2002.126189>
5. López-Revuelta K, Abreu AA, Gerrero-Márquez C, Stanescu RI, Marín MI, Fernández EP. Diabetic Nephropathy without Diabetes. *J Clin Med* 2015;4:1403-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm4071403>
6. Predosa AF, Gomes dos Santos WA, Filho MA, Farias FT, Modesto dos Santos V. Nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive smoker with dyslipidemia. *An Sist Sanit Navar* 2011;34:301-8.
7. Souraty P, Nast CC, Mehrotra R, Barba L, Martina J, Adler SG. Nodular glomerulosclerosis in a patient with metabolic syndrome without diabetes. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:639-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneph0946>
8. Müller-Höcker J, Weiss M, Thoenes GH, Grund A, Nerlich A. A case of idiopathic nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson type). *Pathol Res Pract* 2002;198:375-9. PMID: 12092775 DOI: <http://dx.doi.org/10.1078/0344-0338-00269>
9. Alpers CE, Biava CG. Idiopathic lobular glomerulonephritis (nodular mesangial sclerosis): a distinct diagnostic entity. *Clin Nephrol* 1989;32:68-74. PMID: 2766585
10. Herzenberg AM, Holden JK, Singh S, Magil AB. Idiopathic nodular glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:560-4. PMID: 10469869 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70086-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70086-7)
11. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al.; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010010010>
12. Salvatore SP, Troxell ML, Hecox D, Sperling KR, Seshan SV. Smoking-related glomerulopathy: expanding the morphologic spectrum. *Am J Nephrol* 2015;41:66-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000371727>
13. Kinoshita C, Inoue Y, Kanda Y, Kanda C. A case of idiopathic nodular glomerulosclerosis with fibrin caps. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:937-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-011-0513-2>

14. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijs HJ, et al.; Preved Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249:519-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00833.x>
15. Ejerblad E, Foreb CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2178-85. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000135048.35659.10>