


## IRA por glomerulonefrite rapidamente progressiva com depósito de IgA em uma paciente com diagnóstico concomitante de hanseníase multibacilar: relato de caso

Acute renal failure by rapidly progressive glomerulonephritis with IgA deposition in a patient concomitantly diagnosed with multibacillary Hansen's disease: a case report

### Autores

Yuri de Deus Mont'alverne Parente<sup>1</sup> 

Amanda Lopes de Castro<sup>2</sup>

Flávio Bezerra de Araújo<sup>3</sup>

André Costa Teixeira<sup>4</sup>

Ítalo Crizostomo Lima<sup>1</sup>

Elizabeth De Francesco Daher<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara, Departamento de Clínica Médica, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>3</sup> Hospital Geral de Fortaleza, Departamento de Nefrologia, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Christus, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>5</sup> Universidade Federal do Ceará, Departamento de Clínica Médica, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, CE, Brasil.

### RESUMO

A Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva (GNRP) é um padrão de doença renal com amplo diagnóstico diferencial. O caso reporta uma paciente de 55 anos com deterioração aguda e progressiva da função renal após quadro de piodermite em membro inferior com diagnóstico concomitante de hanseníase. Associação da hanseníase com doença renal é bem descrita, sendo a GN a forma de acometimento renal mais comum. As glomerulonefrites pós-infecciosas (GNPIs) em adultos ocorrem devido a um grande número de patógenos, nos mais diversos sítios. A paciente do caso relatado apresentava quadro de GNRP e achados de biópsia que sugerem GNPI com marcação de C3 e IgA na imunofluorescência, sugestiva de lesão renal secundária a infecção recente por *Staphylococcus*, uma manifestação bem descrita de doença renal em pacientes com hanseníase.

**Palavras-chave:** Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva; Glomerulonefrite Pós-infecciosa; Hanseníase; *Staphylococcus*.

### ABSTRACT

Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is a renal disease with an extensive differential diagnosis. This paper reports the case of a 55-year-old female patient diagnosed with Hansen's disease with acute progressive renal impairment after developing lower limb pyoderma. The association between Hansen's and kidney disease has been well documented, with glomerulonephritis (GN) ranked as the most common form of renal involvement. Post-infectious glomerulonephritis (PIGN) in adults has been associated with a number of pathogens occurring in diverse sites. The patient described in this case report had RPGN and biopsy findings suggestive of PIGN with C3 and IgA detected on immunofluorescence and kidney injury secondary to recent infection by *Staphylococcus*, a well-documented manifestation of renal impairment in patients with Hansen's disease.

**Keywords:** Rapidly Progressive Glomerulonephritis; Post-infectious Glomerulonephritis; Leprosy; *Staphylococcus*.

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 55 anos, previamente hígida, sem comorbidades conhecidas, foi admitida no Serviço de Clínica Médica do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara (HGWA) com história de fraqueza, parestesias e dor em queimação em membros inferiores há 3 anos, com surgimento de lesões maculares hipercrômicas em planta dos pés. Refere que, nove meses antes da admissão, após consulta com dermatologista, foi diagnosticada com eczema de contato, sendo-lhe orientado uso de corticoide

tópico e hidratante. Um mês antes da internação, paciente apresentou dor, hipermia e lesões bolhosas no pé direito, com rompimento espontâneo e eliminação de secreção serosa, e melhora após medicação, que não soube detalhar. Cinco dias antes da admissão, paciente evoluiu com oligúria, edema de membros inferiores e dor abdominal, principalmente em hipogástrico, associado a náuseas e hiporexia. Procurou uma Unidade de Pronto Atendimento, onde foi evidenciada creatinina (Cr) de 21,94 mg/dL e Ureia (Ur) de 260 mg/dL, sendo então encaminhada

Data de submissão: 03/03/2018.

Data de aprovação: 28/06/2018.

### Correspondência para:

Yuri de Deus Mont'alverne Parente.  
E-mail: yurimontalverne@hotmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0056



ao hospital citado. Apresentava exame prévio de 6 meses antes do presente quadro evidenciando Cr = 0,7 mg/dL Ur = 37,4 mg/dL. Ao exame da admissão, encontrava-se em estado geral regular, hidratada, hipocorada 2+/4+, eupneica, consciente e orientada. Ausculta cardíaca sem alterações e ausculta pulmonar com crepitações bilaterais em bases. Abdome globoso por adiposidade, flácido, doloroso à palpação em hipogástrio, sem visceromegalias. Pulsos periféricos palpáveis, edema de membros inferiores 1+/4+, lesões hipercrômicas em plantas dos pés de aspecto cicatricial (Figura 1). Em membros superiores, apresentava atrofia de musculatura interóssea na mão direita. Ao exame neurológico: parestesia em membros inferiores (grau IV no esquerdo e III no direito), de predomínio distal; grau IV em membros superiores. Anestesia em planta dos pés.

**Figura 1.** Lesões hipercrômicas com alteração de sensibilidade mais evidente nas plantas dos pés.



Exames laboratoriais realizados na admissão (Tabela 1) evidenciaram sorologias para HIV, sífilis, hepatite B e C não reagentes. Pesquisa anticítoclasma de neutrófilos (ANCA) padrão perinuclear e citoplasmático não reagentes; ANCA reagente para padrão atípico; pesquisa de crioglobulinas negativa. Eletroforese de proteínas com aumento policlonal de alfa-1-globulina e de gamaglobulinas. Ultrassonografia de rins e vias urinárias evidenciou rins de dimensões normais e contornos regulares (RD: 9,1 x 4,3 cm, RE: 9,2 x 5,0 cm), com boa diferenciação córtico-medular. Ecocardiograma transtorácico com boa função cardíaca (FE 61%) e ausência de vegetações. Biópsia de coxim adiposo negativo para amiloidose. Eletroneuromiografia: polineuropatia sensitivo-motora distal de padrão misto, axonal e

desmielinizante, com predomínio axonal, assimétrico (mais em membro inferior direito), de grau acentuado em membros inferiores e leve a moderado em membros superiores, como pode ser encontrado em neuropatia infecciosa (incluindo hanseníase), uremia ou vasculite.

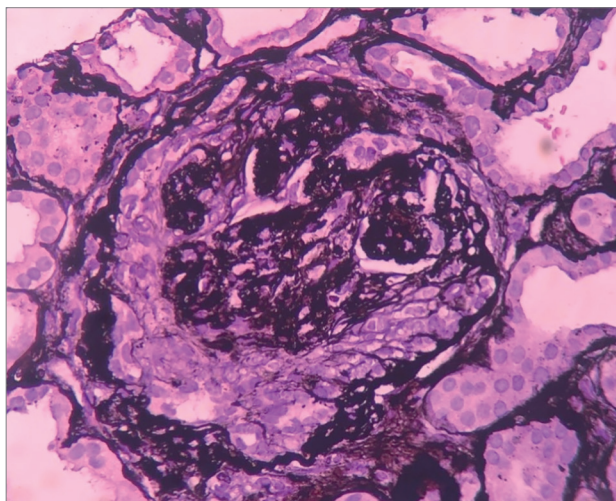
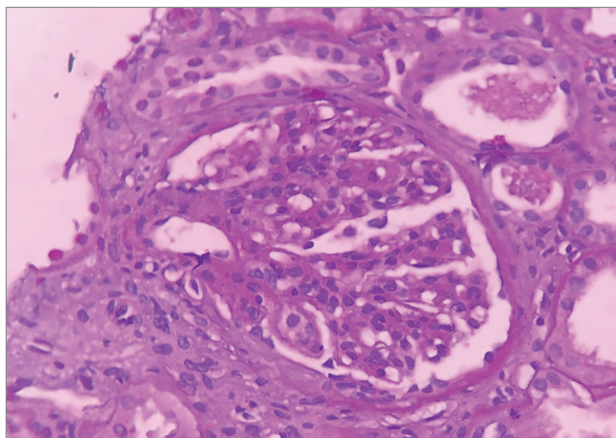
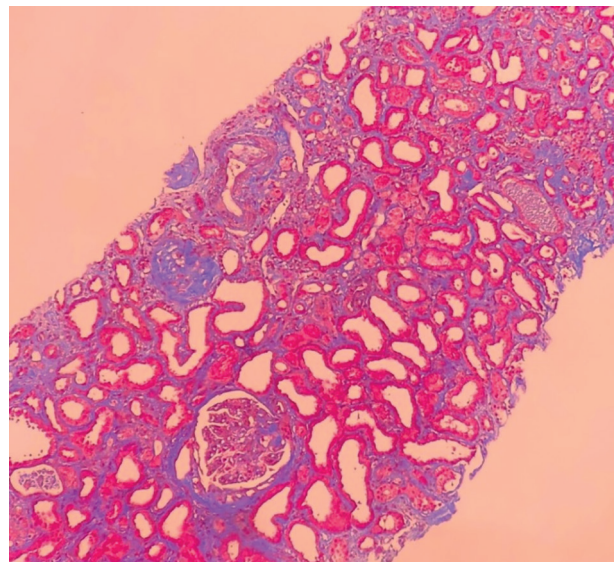
Foi instituída Terapia de Substituição Renal com hemodiálise, a qual se mantém por três vezes na semana. Durante investigação do quadro neurológico, foi diagnosticada com hanseníase multibacilar (pesquisa de globias positivas) e iniciada poliquimioterapia com rifampicina, dapsona e clofazimina. Optou-se por iniciar corticoterapia com prednisona 1mg/kg/dia após segunda semana do início do tratamento para hanseníase, devido a quadro clínico compatível com glomerulonefrite rapidamente progressiva enquanto aguardava realização de biópsia renal; que foi realizada apenas no 27º dia de corticoterapia. O exame anatomopatológico revelou amostra satisfatória, com 22 glomérulos e 2 vasos de médio calibre. Dez glomérulos apresentavam esclerose global e 3 glomérulos mostravam crescentes fibrocelulares (Figura 2). Nos demais glomérulos, observou-se leve proliferação mesangial (Figura 3), não sendo observados achados como infiltrado polimorfonuclear e depósitos subepiteliais (humps) ou mesangiais. Outros achados descritos foram fibrose intersticial leve a moderada (Figura 4), necrose tubular aguda e nefrosclerose benigna. Já o estudo de imunofluorescência revelou positividade forte e difusa para C3 (3+ em 4+) em mesângio, havendo ainda positividade fraca para IgA (1+ em 4+) no compartimento mesangial, com padrão semelhante ao de C3 (Figuras 5 e 6).

## DISCUSSÃO

A paciente do caso descrito apresentava um quadro de perda de função renal em menos de três meses, com evidência de lesão glomerular, com hematúria e proteinúria, o que define uma síndrome de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), confirmada pelo seu correspondente patológico (glomerulonefrite crescêntica). GNRP são causadas basicamente por três grupos de doença: 1) síndrome de Goodpasture ou doença antimembrana basal glomerular; 2) glomerulonefrites pauci-ímmunes; 3) glomerulonefrites por imunocomplexos. A síndrome de Goodpasture se deve à presença de anticorpos dirigidos contra a cadeia alfa-3 do colágeno tipo IV da MBG, pode se apresentar como uma síndrome pulmão-rim e é marcada pelo depósito linear de IgG na MBG evidenciado

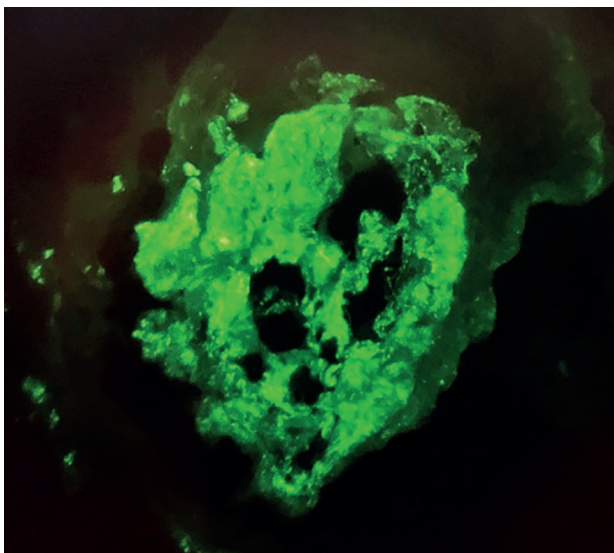
**TABELA 1** EXAMES LABORATORIAIS ADMISSIONAIS

Hemoglobina (mg/dL)	6,8	Ureia (mg/dL)	260
Hematócrito (%)	20,9	Creatinina (mg/dL)	21,94
VCM (fL)	90,9	TP/INR	1,31
CHCM g/dL	32,5	TTPa	1,59
Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	8800	Sódio (mmol/L)	136
Segmentados (%)	73%	Potássio (mmol/L)	6,1
Bastões (%)	1%	Eritropoetina	7,5
Linfócitos (%)	16%	PTH	107
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	221	C3 (88 - 201)	84
PCR	5,66	C4 (VR: 16 - 47)	28
LDH	269	FAN	1/80; padrão pontilhado fino.
Sumário de urina	citrino, ligeiramente turvo, ph = 6,5, densidade 1015, nitrito 1+, proteínas 3+, hemoglobina 3+, corpos cetônicos 1+, leucócitos 21/campo; numerosas hemácias (com dismorfismo), moderada bacteriúria, bacilos gram-negativos.		

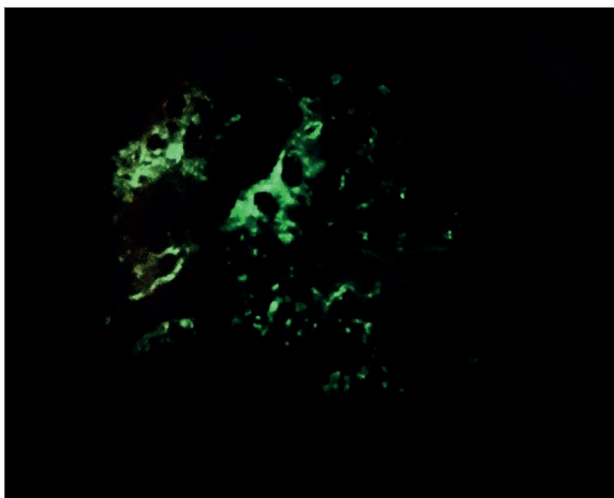
**Figura 2.** Microscopia óptica de fragmento de biópsia renal - coloração pela prata (aumento de 400x) - evidenciando glomérulo com crescente fibrocelular.**Figura 3.** Microscopia óptica de fragmento de biópsia renal - coloração Hematoxilina-eosina (aumento de 400x) - evidenciando glomérulo com proliferação mesangial.**Figura 4.** Microscopia óptica de fragmento de biópsia renal - coloração Tricrômico de Masson (aumento de 100x) - evidenciando fibrose intersticial leve.

na biópsia. As glomerulonefrites pauci-ímmunes são caracterizadas pela presença do anticorpo anti-citoplasma neutrofílico (ANCA), sendo o padrão p-ANCA (anti-mieloperoxidase) comum na síndrome de Churg-Strauss (granulomatose eosinofílica com poliangeíte) e poliangeíte microscópica, enquanto o c-ANCA (anti-proteinase 3) é clássico da granulomatose de Wegener (granulomatose com poliangeíte). Já em relação às GN por imunocomplexos, é válido dividi-las em normocomplementêmicas (púrpura de Henoch-Schonlein, nefropatia por IgA e GN fibrilar) e hipocomplementêmicas (LES, pós-infecciosas, GN membranoproliferativa, nefrite de shunt, endocardite

**Figura 5.** Imunofluorescência de fragmento de biópsia renal evidenciando forte marcação para C3 (aumento de 400x).



**Figura 6.** Imunofluorescência de fragmento de biópsia renal evidenciando marcação para IgA (aumento de 400x).



e abscessos viscerais - consomem predominantemente C3; crioglobulinemia - consome predominantemente C4).<sup>1,2,3,4,5</sup>

A paciente recebeu o diagnóstico de hanseníase após positividade da pesquisa de globias, o que a caracteriza como multibacilar, de acordo com a Organização Mundial da Saúde. A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, de elevada infectividade e baixa morbidade.<sup>6</sup> Sua associação com doença renal é bem descrita na literatura, manifestando-se como glomerulonefrite, alterações tubulointersticiais e doença renal crônica com amiloidose secundária.<sup>7,8</sup> Em uma grande coorte realizada por Daher *et al.*, observou-se disfunção renal em 3,8% dos casos, cujos principais fatores de risco para tal seriam:

episódios de reação hansênica (em especial o eritema nodoso), classificação multibacilar, gênero masculino, idade e tempo de doença. Diversas alterações urinárias também foram descritas (proteinúria em 4,8%; hematuria em 6,8%; leucocitúria em 10,4%).<sup>9</sup> Glomerulonefrite é a forma de acometimento renal mais comum, não existindo achado histopatológico específico. Estudos com imunohistoquímica têm identificado depósitos granulares de IgG e C3, e menos frequentemente IgA, IgM e fibrina em mesângio e capilar glomerulares. Pacientes que apresentam úlceras em membros inferiores com alterações de sensibilidade estão mais suscetíveis a infecção secundária e, portanto, têm maior chance de evoluir com glomerulonefrite pós-infecciosa. O tratamento da hanseníase com poliquimioterapia e das reações hansênicas (prednisona e talidomida) parece melhorar a função renal, principalmente dos pacientes com eritema nodoso hansênico.<sup>7,10</sup>

No passado, a maioria das glomerulonefrites pós-infecciosas (GNPI) ocorriam em crianças, após infecções estreptocócicas de pele e trato respiratório. A ocorrência em adultos, principalmente idosos e imunossuprimidos, é bem descrita e vêm aumentando sua prevalência.<sup>11</sup> Sabe-se que a GNPI em adultos se deve a um grande número de patógenos, podendo ocorrer nos mais diversos sítios (pele, vias aéreas superiores, pulmões, ossos, coração, mucosa oral, dentes e sistema urinário). É mais prevalente em homens (3:1) e manifesta-se, assim como na infância, como síndrome nefrítica (hematuria, proteinúria, hipertensão e insuficiência renal), geralmente após 1-6 semanas do quadro infeccioso (por vezes, só se suspeita da infecção em vigência da lesão renal devido aos sintomas da infecção serem mais brandos ou inespecíficos em idosos ou diabéticos). Ao contrário das crianças, nas quais é rara a necessidade de terapia dialítica, até metade dos casos de idosos requer hemodiálise por sintomas urêmicos ou congestivos.<sup>11,12</sup>

Laboratorialmente, é marcada por consumo de complemento (predominantemente de C3). A biópsia renal é necessária na maioria dos adultos com suspeita de GNPI para confirmação diagnóstica e exclusão de glomerulonefrites com apresentação clínica semelhante e que requerem terapia imunossupressora específica. A GNPI é caracterizada por glomerulonefrite proliferativa, difusa e exsudativa, rica em neutrófilos. A formação de crescentes pode ocorrer, mas são bem menos frequentes quando relacionadas à GN pauci-ímmunes. À imunofluorescência, evidencia-se, principalmente, forte marcação para C3, podendo haver marcação para IgA em casos específicos. Depósitos eletrodensos (humps) subepiteliais podem

ser encontrados à microscopia eletrônica caso o exame anatomopatológico não seja conclusivo quando correlacionado à clínica. Tais achados, associados à história clínica, permitem diferenciar a GNPI dos seus principais diagnósticos diferenciais (nefropatia por IgA, púrpura de Henoch-Scholein, vasculites ANCA relacionadas). Satoskar *et al.*, em um estudo de revisão de biópsias de pacientes com GNPI por *Staphylococcus*, relataram positividade do ANCA em 22% dos pacientes submetidos a esse teste, bem como marcação para IgA frequente com intensidade variável (predominantemente leve a moderada).<sup>13,14,15</sup>

O tratamento baseia-se na erradicação da infecção (antibióticos e cirurgia) e no manejo da síndrome nefrítica (dieta, anti-hipertensivos e diuréticos). O papel da terapia imunossupressora na GNPI não é bem definido, não sendo indicado de maneira geral. Pode ser usado em pacientes com GNPI (sem evidência de infecção ativa) com crescentes necrotizantes, particularmente naqueles com altos títulos de ANCA.<sup>12</sup>

A paciente do caso relatado apresentava um quadro de glomerulonefrite com consumo de complemento (C3) e achados de biópsia que sugerem GN pós-infecciosa com marcação de C3 e IgA na imunofluorescência numa fase já bem avançada (cronicidade), com crescentes fibrocelulares, glomérulos esclerosados e fibrose intersticial. Nessa fase, os depósitos subepiteliais característicos (humps) são menos comumente visualizados, e a marcação assume caráter essencialmente mesangial. Por ter tido um quadro sugestivo de infecção de pele no pé direito antes do início do quadro renal associado à marcação de IgA na imunofluorescência, ficamos com diagnóstico de GNPI por *Staphylococcus*, uma manifestação bem descrita de doença renal em pacientes com hanseníase. A paciente segue em terapia dialítica e em desmame do glicocorticoide.

## AGRADECIMENTO

Ao apoio do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

## REFERÊNCIAS

- Bazari H, Guimaraes AR, Kushner YB. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-2012. A 77-year-old Man With Leg Edema, Hematuria, and Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 2012;366:2503-15. PMID: 22738101 DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1111577>
- Markowitz GS, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Na overlapping etiology of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:388-93. PMID: 14750107 DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.06.005>
- Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev* 2014;13:723-9. PMID: 24657897 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.007>
- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164-77. PMID: 12631105 DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x>
- Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al.; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1700-10. PMID: 26882078 DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39637>
- Lastória JC, Abreu MAMM. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. *Diagn Tratamento* 2012;17:173-9.
- Silva Junior GB, Daher Ede F, Pires Neto Rda J, Pereira ED, Meneses GC, Araújo SM, et al. Leprosy nephropathy: a review of clinical and histopathological features. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2015;57:15-20. PMID: 25651321 DOI: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000100002>
- Silva Júnior GB, Barbosa OA, Barros RM, Carvalho PR, Mendoza TR, Barreto DMS, et al. Amiloidose e insuficiência renal crônica terminal associada à hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43:474-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000400031>
- Daher EF, Silva GB Jr, Cezar LC, Lima RS, Gurjão NH, Mota RM, et al. Renal dysfunction in leprosy: a historical cohort of 923 patients in Brazil. *Trop Doct* 2011;41:148-50. PMID: 21532002 DOI: <https://doi.org/10.1258/td.2011.100436>
- Polito MG, Moreira SR, Nishida SK, Mastroianni Kirsztajn G. It is time to review concepts on renal involvement in leprosy: pre- and post-treatment evaluation of 189 patients. *Ren Fail* 2015;37:1171-4. PMID: 26099294 DOI: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1057470>
- Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:187-95. PMID: 21051737 DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010060611>
- Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013;83:792-803. PMID: 23302723 DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.407>
- Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, Hemminger J, Parikh S, Brodsky SV, et al. Staphylococcus Infection-Associated GN - Spectrum of IgA Staining and Prevalence of ANCA in a Single-Center Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:39-49. PMID 27821389 DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05070516>
- Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, et al. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1179-86. PMID: 17699345 DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.01030306>
- Nadasdy T, Hebert LA. Infection-related glomerulonephritis: understanding mechanisms. *Semin Nephrol* 2011;31:369-75. PMID: 21839370 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.008>