


## Glomerulonefrite rapidamente progressiva associada a ANCA em uma criança com acometimento renal isolado

Anca-associated crescentic glomerulonephritis in a child with isolated renal involvement

### Autores

Mehtap Ezel Çelakıl<sup>1</sup>  
Burcu Bozkaya Yücel<sup>1</sup>  
Umay Kiraz Özod<sup>1</sup>  
Kenan Bek<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Kocaeli University, School of Medicine, Department of Pediatric Nephrology and Pathology, Kocaeli, Turkey.

### RESUMO

A glomerulonefrite (GN) pauci-imune é mais comum em idosos em comparação com crianças, e a etiologia ainda não é completamente compreendida. A positividade do anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA) ocorre em 80% dos pacientes. Relatamos o caso de uma menina de 7 anos de idade que apresentou mal-estar e creatinina discretamente elevada, diagnosticada como glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune associada a ANCA com crescentes em 20 dos 25 glomérulos (80%). Destes 20 crescentes, 12 eram celulares, 4 fibrocelulares e 4 globalmente escleróticos. Ela não apresentava púrpura, artrite ou sintomas sistêmicos e respondeu bem ao tratamento imunossupressor inicial, apesar da histopatologia relativamente grave. A paciente recebeu três pulsos de metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg em dias alternados) inicialmente e continuou com ciclofosfamida (2 mg/kg por dia) por via oral durante 3 meses com prednisona (1 mg/kg por dia). Em um mês, a remissão foi alcançada com creatinina sérica normal e a prednisona foi gradualmente reduzida. O caso desta criança com uma doença pediátrica relativamente rara enfatiza a importância do tratamento imunossupressor precoce e agressivo em pacientes com GN rapidamente progressiva renal associada à ANCA, mesmo com uma apresentação clínica leve. Como em nossa paciente, os achados clínicos e laboratoriais podem nem sempre refletir exatamente a gravidade da histopatologia renal e, assim, a biópsia renal é obrigatória nessas crianças para orientar a conduta clínica e auxiliar no prognóstico.

**Palavras-chave:** Glomerulonefrite; Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos; Vasculite Associada a Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos; Lesão Renal Aguda; Criança.

### ABSTRACT

Pauci-immune glomerulonephritis (GN) is more common in elderly people compared to children and the etiology is not completely understood yet. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity occurs in 80% of the patients. We report a case of a 7-year-old girl who presented with malaise and mildly elevated creatinine diagnosed as ANCA-associated pauci-immune crescentic glomerulonephritis with crescents in 20 of 25 glomeruli (80%). Of these 20 crescents, 12 were cellular, 4 fibrocellular, and 4 globally sclerotic. She did not have purpura, arthritis, or systemic symptoms and she responded well to initial immunosuppressive treatment despite relatively severe histopathology. The patient was given three pulses of intravenous methylprednisolone (30 mg/kg on alternate days) initially and continued with cyclophosphamide (CYC; 2 mg/kg per day) orally for 3 months with prednisone (1 mg/kg per day). In one month, remission was achieved with normal serum creatinine and prednisone was gradually tapered. The case of this child with a relatively rare pediatric disease emphasizes the importance of early and aggressive immunosuppressive treatment in patients with renal-limited ANCA-associated pauci-immune crescentic GN even if with a mild clinical presentation. As in our patient, clinical and laboratory findings might not always exactly reflect the severity of renal histopathology and thus kidney biopsy is mandatory in such children to guide the clinical management and predict prognosis.

**Keywords:** Glomerulonephritis; Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis; Acute Kidney Injury; Child.

Data de submissão: 14/03/2018.  
Data de aprovação: 23/05/2018.

**Correspondência para:**  
Mehtap Ezel Çelakıl.  
E-mail: mehtapcelakil@yahoo.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0062



## INTRODUÇÃO

A glomerulonefrite pauci-imune é mais comum em adultos do que em crianças e está associada à positividade do ANCA em 80% dos pacientes. A positividade do ANCA também comumente acompanha vasculites de pequenos vasos, como granulomatose com poliangiite, poliarterite nodosa microscópica (PAN) e síndrome de Churg-Strauss.<sup>1</sup> A GN Pauci-imunológica é um dos padrões habituais de envolvimento renal nessas síndromes vasculíticas. No entanto, a positividade do ANCA nem sempre desempenha um papel na etiologia e nem sempre é um marcador de diagnóstico preciso. Em um número limitado de casos, o ANCA é negativo e o envolvimento renal é isolado. Há alguns relatos de GN rapidamente progressiva induzida por drogas, secundária à penicilamina, propiltiouracil e hidralazina.<sup>2</sup>

Devido à natureza rara e urgente da patologia, estudos randomizados controlados não são viáveis e os relatos de caso são a principal fonte de evidências para o tratamento de crianças com GN renal isolada associada a ANCA. Aqui, relatamos um caso pediátrico que respondeu bem ao tratamento imunossupressor inicial, apesar da histopatologia relativamente grave.

## RELATO DE CASO

Uma menina de 7 anos apresentou mal-estar. Ela estava anêmica com aumento do nível de creatinina. Não havia história de artrite, artralgia, infecção, uso de drogas ou sintomas sistêmicos associados. Suas histórias médicas e familiares não eram dignas de nota. Os pais não eram parentes. Ao exame físico, seu peso era de 27 kg (percentil 50) e a altura de 135 cm (percentil 50). A temperatura corporal estava em de 36° C, pulso 75/minuto, frequência respiratória 26/minuto e pressão arterial de 106/77 mmHg (<90 p). Exames laboratoriais revelaram BUN: 27 mg/dL, creatinina: 1,19 mg/dL, TFG (segundo a fórmula de Schwartz): 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, Na: 141 mEq/L, K: 5,5 mEq/L, ácido úrico: 5,65 mg/dL, albumina: 3,26 g/dL, colesterol: 162 mg/dL, triglicérides: 161 mg/dL e leucócitos: 7324/mm<sup>3</sup>. Esfregaço de sangue periférico mostrou dominância normocítica e normocrômica, e ausência de sinais de hemólise. A densidade do exame de urina foi 1018, pH 6, proteína 2+, sangue 3+ e abundância de eritrócitos dismórficos na avaliação microscópica.

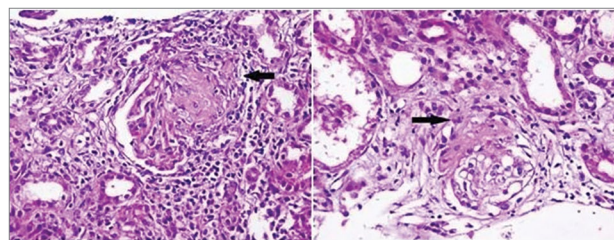
A excreção de proteína na urina de 24 horas foi de 71 mg/m<sup>2</sup>/h. Os testes sorológicos revelaram C3: 183 mg/dL, C4: 40,8 mg/dL, ASO: 104, ANA (-), antiDNA (-), ANCA 4+, HbsAg (-), AntiHbs (+), anti-HCV (-). A ultrassonografia renal revelou espessura do rim e do parênquima de tamanho normal, com aumento da ecogenicidade bilateral

do grau 1-2. Ecocardiografia e exame oftalmológico foram normais. A biópsia renal revelou GNRP pauci-imune com 12 crescentes celulares, 4 fibrocelulares e 4 globalmente escleróticos (20/25; 80%) de 25 glomérulos. Atrofia tubular e inflamação intersticial com infiltração predominantemente linfocitária foram observadas. Vasos e áreas perivasculares estavam normais (Figura 1). A microscopia de imunofluorescência não mostrou depósito imunológico significativo. Quanto ao tratamento, a paciente recebeu três pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg) e ciclofosfamida (CYC) 2 mg/kg/dia por 3 meses com prednisona oral 1 mg/kg/dia. No mês seguinte, a remissão foi alcançada com creatinina sérica normal, e foi de 0,65 mg/dL no 3º mês de seguimento (Figura 2). O título sérico de p-ANCA diminuiu de 4+ para 1+. Então, a prednisona oral foi reduzida para 10 mg/dia. No seguimento clínico, a paciente continua em remissão.

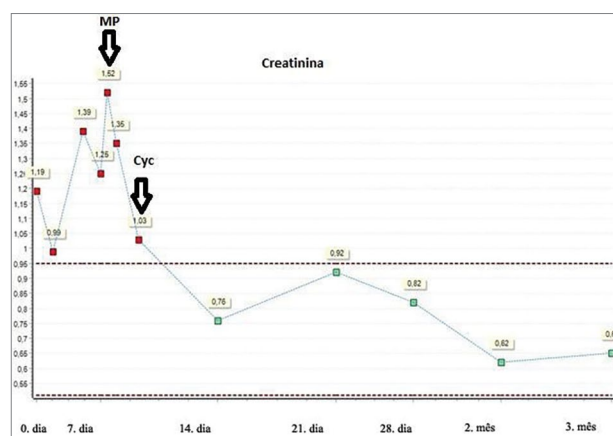
## DISCUSSÃO

A GN rapidamente progressiva (GNRP) é uma das formas mais severas de GN. A alteração dos níveis de hematória e proteinúria, juntamente com a deterioração súbita das funções renais, são os principais sinais clínicos. O envolvimento extrarenal, como sintomas gastrointestinais e pulmonares, é comumente encontrado.<sup>3,4</sup> O padrão histopatológico típico é a formação de crescentes nos glomérulos através do envolvimento dos capilares glomerulares. Com base nos achados da imunofluorescência, a GNRP é classificada em três subgrupos: GN

**Figura 1.** Crescente celular com coloração de hematoxilina e eosina (x400).



**Figura 2.** Valores de creatinina no seguimento.



com anticorpo anti-glomerular da membrana basal, GN mediada pelo complexo imune (nefrite lúpica, nefrite por púrpura de Henoch-Schönlein, nefropatia por IgA) e GN rapidamente progressiva pauci-imune.<sup>5</sup>

A GNRP pauci-imune, uma emergência renal com lesão renal aguda, é relativamente rara em crianças em comparação com pacientes adultos. Yin e cols.<sup>6</sup> relataram apenas 10 casos pediátricos de 1579 séries de biópsias renais em 23 anos. Em diferentes estudos pediátricos, a idade média na apresentação foi relatada variando entre 11 a 12,27 anos, enquanto o paciente mais jovem tinha 3 anos de idade.<sup>1,3,4</sup> O prognóstico geral da condição é ruim. Dewan e seus colegas relataram a progressão para doença renal terminal (DRT) em 13 de 22 pacientes (59%) com GNRP. No mesmo estudo, apenas 1 paciente sofria de sintomas pulmonares.<sup>4</sup> Devido ao desfecho desfavorável da doença, o diagnóstico imediato e o início precoce do tratamento são cruciais, especialmente em pacientes pediátricos. No entanto, devido à natureza rara e urgente da condição, a maioria das evidências para o tratamento clínico vem de relatos de casos ou séries de casos, ao invés de ensaios controlados randomizados. Quanto aos marcadores prognósticos, a alta creatinina sérica à admissão foi relatada como fator de mau prognóstico tanto para crianças quanto para adultos.<sup>7,8</sup>

Em nossa paciente, foi detectado aumento moderado da creatinina sérica, apesar da histologia renal relativamente grave, com quantidade significativa de formação de crescentes (80%). Essa discrepância entre a gravidade da lesão renal aguda e a morfologia renal, juntamente com o desfecho favorável inicial de nossa paciente, foi surpreendente para nós. No entanto, ainda não estamos muito otimistas para com as consequências a longo prazo do acometimento renal. Há pacientes que relataram ter diagnóstico e tratamento precoces por programas de triagem de urina na escola em alguns países.<sup>2</sup> Na literatura há muito poucos pacientes com acometimento renal isolado e positividade para ANCA. Tem sido relatado que a maioria dos pacientes com envolvimento renal isolado apresentava sorologia ANCA negativa com melhores desfechos clínicos.<sup>9</sup> Em um pequeno número de relatos de casos com envolvimento renal isolado, os sintomas sistêmicos mostraram desenvolver-se após um período médio de 6 anos a partir de o início da doença.<sup>7,10</sup> O mesmo estudo concluiu que o envolvimento multissistêmico e o mau prognóstico dos pacientes diagnosticados durante a vida adulta foram decorrentes do diagnóstico tardio. Dada a baixa taxa de remissão e frequentes recidivas na população adulta, a necessidade de tratamento agressivo nesses pacientes é clara.<sup>10,11</sup> Os atuais protocolos de tratamento incluem medicamentos

potentes com reações adversas graves, como altas doses de corticosteroides, ciclofosfamida, rituximabe e plasmáfese.<sup>12,13</sup> Embora o nível de creatinina da nossa paciente não fosse muito alto, os resultados da biópsia revelaram a formação de difusa lua crescente com esclerose. Dado o fato de que a gravidade da histopatologia renal é um bom preditor para o acometimento sistêmico futuro, decidimos conduzir nossa terapia a um protocolo imunossupressor mais agressivo, mesmo que a remissão tenha sido alcançada em nossa paciente.

Com este relato de caso, procuramos enfatizar que a biópsia renal é importante no manejo da GN pauci-imune pediátrica associada à ANCA, especialmente em pacientes com achados renais discretos ou subclínicos. A ausência de achados sistêmicos que não o acometimento renal pode levar a dificuldades diagnósticas. Portanto, um alto índice de suspeita é crítico para o pronto diagnóstico e tratamento dessa condição, já que é uma emergência renal relativamente rara em crianças.

## REFERÊNCIAS

1. Khalighi MA, Wang S, Henriksen KJ, Bock M, Keswani M, Chang A, et al. Pauci-immune glomerulonephritis in children: a clinicopathologic study of 21 patients. *Pediatr Nephrol* 2015;30:953-9.
2. Kanno S, Kawasaki Y, Maeda R, Miyazaki K, Ono A, Suzuki Y, et al. An 11-year-old girl with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis identified by a school urinary screening program. *CEN Case Rep* 2014;3:232-6.
3. Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y; Japanese Society for Pediatric Nephrology. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1493-500.
4. Dewan D, Gulati S, Sharma R, Prasad N, Jain M, Gupta A, et al. Clinical spectrum and outcome of crescentic glomerulonephritis in children in developing countries. *Pediatr Nephrol* 2008;23:389-94.
5. Kouri AM, Andreoli SP. Clinical presentation and outcome of pediatric ANCA-associated glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2017;32:449-55.
6. Yin XL, Zou MS, Zhang Y, Wang J, Liu TL, Tang JH, et al. Twenty-three-year review of disease patterns from renal biopsies: an experience from a pediatric renal center. *J Nephrol* 2013;26:699-707.
7. Ellis EN, Wood EG, Berry P. Spectrum of disease associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in pediatric patients. *J Pediatr* 1995;126:40-3.
8. Baldree LA, Gaber LW, McKay CP. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in a child with pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1991;5:296-9.
9. Shimizu M, Sekiguchi T, Kishi N, Goji A, Takahashi T, Kozan H, et al. A case of a 6-year-old girl with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:596-601.
10. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev* 2014;13:723-9.
11. Perkowska-Ptasinska A, Bartzak A, Wagrowska-Danilewicz M, Halon A, Okon K, Wozniak A, et al; Polish Society of Nephrology. Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:ii209-ii218.
12. Yu F, Huang JP, Zou WZ, Zhao MH. The clinical features of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis in Chinese children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:497-502.
13. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:23-32.