


Doença Renal na Espondilite Anquilosante: uma série de casos e revisão da literatura


Kidney Disease in Ankylosing Spondylitis: a case series and review of the literature


Autores


Ana Cunha Rodrigues¹ 

Joana Cristóvão Marques² 

Marina Reis³ 

Mário Góis^{2,4} 

Helena Sousa^{2,4} 

Fernando Nolasco² 

¹Centro Hospitalar Tondela/Viseu, Departamento de Nefrologia, Viseu, Portugal.

²Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Curry Cabral, Departamento de Nefrologia, Lisboa, Portugal.

³Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Departamento de Nefrologia, Vila Nova de Gaia, Portugal.

⁴Centro Hospitalar de Lisboa Central, Hospital Curry Cabral, Laboratório de Morfologia Renal, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 18/01/2022.

Data de aprovação: 09/03/2022.

Data de publicação: 13/05/2022.

Correspondência para:

Ana Cunha Rodrigues.

E-mail: anaisabelcrod@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0008>

RESUMO

Antecedentes: A doença renal é uma manifestação rara de espondilite anquilosante (EA) e as suas alterações patológicas permanecem pouco descritas. O objetivo deste estudo foi investigar a apresentação clínica e alterações patológicas na biópsia renal de doentes com EA bem como rever e discutir a literatura atual sobre o assunto. **Métodos:** Estudamos retrospectivamente a apresentação clínica e alterações patológicas renais de 15 doentes caucasianos com EA submetidos a biópsia renal entre Outubro de 1985 e Março de 2021. **Resultados:** Os doentes eram predominantemente homens (66,7%) com idade mediana no momento da biópsia de 47 anos [IIQ 34 - 62]. A creatinina sérica mediana na apresentação foi de 1,3 mg/dL [IIQ 0,9 - 3] e a maioria dos pacientes apresentava também proteinúria (85,7%) e/ou hematuria (42,8%). A indicação mais comum para biópsia renal foi a síndrome nefrótica (33,3%), seguida de lesão renal aguda ou rapidamente progressiva (20%) e doença renal crónica de etiologia desconhecida (20%). A Nefrite intersticial crónica (NIC) (n=3) e a amiloidose AA (n=3) foram os diagnósticos mais comuns. Outros incluíram nefropatia por IgA (NIgA) (n=2), glomeruloesclerose segmentar focal (n=2), nefropatia membranosa (n=1) e glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunocomplexos (GNMP-IC) (n=1). **Conclusões:** Apresentamos uma das maiores séries de doenças renais comprovadas por biópsia em doentes caucasianos com EA. Encontramos uma prevalência de NIgA menor do que a relatada anteriormente em coortes asiáticas. Encontramos uma maior prevalência de NIC e uma prevalência menor de amiloidose AA do que a descrita em séries anteriores de pacientes caucasianos. Também apresentamos o primeiro caso de GNMP-IC associada à EA.

Descritores: Espondilite Anquilosante; Doenças Renais; Glomerulonefrite; Nefrite Intersticial; Amiloidose; Biópsia

ABSTRACT

Background: Kidney disease is a rare manifestation of ankylosing spondylitis (AS) and its pathological alterations remain poorly described. The aim of this study was to investigate the clinical presentation and pathological alterations on kidney biopsy of AS patients and review and discuss the current literature on the issue. **Methods:** We retrospectively studied the clinical presentation and kidney pathological alterations of 15 Caucasian AS patients submitted to kidney biopsy between October 1985 and March 2021. **Results:** Patients were predominantly male (66.7%) with median age at the time of kidney biopsy of 47 years [IQR 34 - 62]. Median serum creatinine at presentation was 1.3 mg/dL [IQR 0.9 - 3] and most patients also had either proteinuria (85.7%) and/or hematuria (42.8%). The most common indication for kidney biopsy was nephrotic syndrome (33.3%), followed by acute or rapidly progressive kidney injury (20%) and chronic kidney disease of unknown etiology (20%). Chronic interstitial nephritis (CIN) (n=3) and AA amyloidosis (n=3) were the most common diagnosis. Others included IgA nephropathy (IgAN) (n=2), focal segmental glomerulosclerosis (n=2), membranous nephropathy (n=1), and immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN) (n=1). **Conclusions:** We present one of the largest series of biopsy-proven kidney disease in Caucasian AS patients. We found a lower prevalence of IgAN than previously reported in Asian cohorts. We found a higher prevalence of CIN and a lower prevalence of AA amyloidosis than that described in previous series of Caucasian patients. We also present the first case of AS-associated IC-MPGN.

Keywords: Ankylosing Spondylitis; Kidney Diseases; Glomerulonephritis; Interstitial Nephritis; Amyloidosis; Biopsy.



INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma espondiloartropatia axial autoimune que afeta principalmente as articulações espinal e sacroilíaca. Tem uma predominância masculina e o seu pico de incidência ocorre no início da idade adulta. As manifestações mais comuns incluem a dor inflamatória na coluna vertebral e a rigidez espinal progressiva, levando à fusão da coluna vertebral e à imobilidade¹. Os doentes podem também apresentar artrite periférica, bem como manifestações extra-articulares, destacando-se a uveíte anterior aguda (26%), a psoríase (9%) e a doença inflamatória intestinal (7%) como as mais frequentes². A EA tem sido ainda associada a um risco aumentado de doença renal em comparação com a população em geral, podendo ser uma manifestação extra-articular negligenciada nestes doentes³. O mecanismo exato da doença renal permanece pouco compreendido, uma vez que os resultados da biópsia renal são relatados apenas raramente.

Neste artigo, apresentamos uma série de casos de 15 doentes caucasianos com EA submetidos a biópsia renal, e fornecemos uma revisão e discussão da literatura atual sobre as manifestações renais da EA.

MÉTODOS

Estudamos retrospectivamente biópsias renais de 15 doentes com diagnóstico de EA recebidas no nosso laboratório de Outubro de 1985 a Março de 2021. O diagnóstico histológico foi revisto, assim como a creatinina sérica (CrS), a urinálise e a proteinúria de 24 horas no momento da biópsia. Quando disponíveis, outros dados clínicos relevantes foram colhidos.

A proteinúria foi definida como excreção urinária de proteínas superior a 300 mg/24h e a hematuria como presença de mais de cinco eritrócitos por campo de alta potência (400x) no exame microscópico de urina. A síndrome nefrótica foi considerada sempre que a albumina sérica foi de <3,5 g/dL com excreção de proteínas urinárias >3,5 g/24h.

As amostras de biópsia renal foram examinadas por microscopia óptica (MO) e imunofluorescência (IF). A análise por MO foi realizada após coloração com hematoxilina e eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS, pela sua sigla em inglês), ácido periódico prata metenamina (PAM, pela sua sigla em inglês), tricrômico de Masson, e vermelho do Congo. A IF foi realizada em seções congeladas (ou em fragmentos de parafina após

digestão por protease, conforme necessário) usando antissoros conjugados com isotiocianato de fluoresceína para imunoglobulinas humanas (IgG, IgA, IgM), cadeias leves (λ e κ), complemento (C1q, C3) e fibrinogénio. A substância amiloide foi caracterizada usando imunofluorescência ou coloração imunocitoquímica para SAA ou cadeias leves κ e λ .

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NA APRESENTAÇÃO

Todos os doentes eram caucasianos e a maioria (68%) eram homens com idade mediana de 47 anos (intervalo interquartil [IIQ] 34 a 62 anos) e 10 anos de duração mediana da doença no momento da biópsia renal (IIQ 6 a 15 anos). Apenas um doente apresentava história de manifestações extra-articulares prévias (psoríase cutânea) e a maioria havia sido tratada com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (n=5, 33%) e/ou sulfassalazina (n=5, 33%) para EA. A CrS mediana na apresentação foi de 1,3 mg/dL (IIQ 0,9 a 3 mg/dL), a taxa de filtração glomerular estimada média (CKD-EPI) foi de 60mL/min/1,73m² (desvio padrão \pm 41mL/min/1,73m²) e a maioria dos doentes apresentava também proteinúria (86%) e/ou hematuria (43%). A indicação mais comum para biópsia renal na nossa coorte foi a síndrome nefrótica (n=5, 33%), seguida de lesão renal aguda ou rapidamente progressiva (n=3, 20%) e doença renal crónica de etiologia desconhecida (n=3, 20%).

ACHADOS PATOLÓGICOS

O diagnóstico patológico e a apresentação clínica dos doentes encontram-se descritos nas Tabelas 1 e 2. Os diagnósticos mais frequentes foram a nefrite intersticial crónica (NIC) (n=3) e amiloidose AA (n=3), seguido de NIgA (n=2) e glomerulosclerose segmentar focal (GESF) (n=2). Também encontramos 1 caso de nefropatia membranosa (NM) e 1 doente com glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por imunocomplexos (GNMP-IC) atribuída à EA. A biópsia renal não revelou alterações significativas em dois doentes e não havia material suficiente noutro caso, não permitindo um diagnóstico. Nas seções subsequentes, descrevemos 4 casos ilustrativos.

1. NIC (PACIENTE 10)

Um homem de 63 anos com história prévia de EA diagnosticada aos 17 anos de idade, hipertensão

TABELA 1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO FINAL DA BIÓPSIA RENAL

N	Sexo/ Idade	Motivo da biópsia	Creatinina sérica (mg/dL)	Hematúria	Proteinúria de 24h (g)	TFG (CKD- EPI, mL/ min/1,73m ²)	Duração da EA	Tratamento	Diagnóstico
1	M/44	LRA	4	Não	3	18		NA	GESF
2	M/40	SN	0,8	Não	14,4	115	15 anos	AINEs	Amiloidose AA
3	M/NA	LRA	9,1	+	4,5	NA	>15 anos	NA	Material insuficiente
4	F/50	DRC	2,2	Não	2	27		AINEs + SSZ	NIC
5	F/21	SN	0,7	+	5	126	5 anos	AINEs + PDN + MTX	Amiloidose AA
6	M/73	SN	3	+	12,2	21		NA	NM
7	F/42	Proteinúria sub- nefrótica	0,5	Não	1,1	120		MTX + PDN	Sem alterações significativas
8	M/53	Proteinúria sub- nefrótica	1,2	Não	1,3	72		SSZ	Sem alterações significativas
9	M/53	Proteinúria nefrótica	1	Não	6	90		SSZ	GESF
10	M/63	DRC	3	Não	0,9	23	46 anos	AINEs + SSZ	NIC
11	M/61	LRRP	HD	NA	NA	0	2 anos	Infliximabe	NIgA
12	F/29	DRC	1,3	Não	0,329	57	8 anos	SSZ	NIC
13	M/36	SN	1,75	+++	12	51	15 anos	AINEs	GNMP-IC
14	M/29	Hematúria e proteinúria sub- nefrótica	1,26	+++	0,686	79	7 anos	MTX, Adalimumabe	NIgA
15	F/78	SN	1,3	+	10,4	42	10 anos	MTX + PDN	Amiloidose AA

LRA: Lesão Renal Aguda; NIC: Nefrite Intersticial Crônica; DRC: Doença Renal Crônica; F: Feminino; GESF: Glomeruloesclerose Segmentar Focal; TFG: Taxa de filtração glomerular; HD: hemodiálise; GNMP-IC: Glomerulonefrite Membranoproliferativa mediada por Imunocomplexos; NIgA: Nefropatia por IgA; M: masculino; NM: Nefropatia Membranosa; MTX: Metotrexato; NA: não disponível; SN: Síndrome Nefrótica; AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides; PDN: Prednisolona; LRRP: Lesão Renal Rapidamente Progressiva; SSZ: Sulfassalazina;

mal controlada e obesidade foi encaminhado ao departamento de nefrologia por comprometimento da função renal com CrS de 1,6 mg/dL. A medicação usual consistia em olmesartan, alisquireno, amlodipina, hidroclorotiazida, fenofibrato e alopurinol sem alterações recentes ou adição de medicamentos de venda livre. Apesar de ter os sintomas de EA controlados no momento do encaminhamento sem necessidade de terapia, o doente apresentava histórico prévio de uso de sulfassalazina e AINEs. O alisquireno foi suspenso e iniciou-se o carvedilol para melhor controlo da tensão arterial. Estudos complementares revelaram proteinúria subnefrótica (0,9g/24h), sedimento urinário normal e uma velocidade de hemossedimentação (VHS) de 56 mm/h. Os estudos imunológicos e a eletroforese sérica não foram notáveis, assim como as serologias dos vírus da hepatite B (HBV), C (HCV) e da imunodeficiência humana (HIV). Ao longo dos 6 meses seguintes, o

doente evoluiu com insuficiência renal progressiva atingindo uma CrS de 3 mg/dL. Foi realizada biópsia renal, que revelou 90% de fibrose intersticial com atrofia tubular e uma área de infiltrado inflamatório, compatível com NIC (Figura 1a). Como outras etiologias foram excluídas, a NIC foi atribuída ao abuso crônico de analgésicos e/ou ao uso prévio de sulfassalazina. O doente evoluiu para insuficiência renal e acabou por iniciar diálise peritoneal 2 anos após o diagnóstico.

2. AMILOIDOSE AA (PACIENTE 15)

Recentemente, Domingos et al⁴. relataram o caso de uma mulher de 78 anos com antecedentes de poliartrite seronegativa em evolução há 10 anos e diabetes mellitus induzida por corticoide, que se apresentou ao departamento de nefrologia por SN (anasarca, CrS de 1,3 mg/dL, proteinúria de 10,4 g/24h, e hipoalbuminemia de 1,4 g/dL). Apresentava sintomas

TABELA 2 RESULTADOS DA BIÓPSIA RENAL

1	Quatro glomérulos globalmente esclerosados e 2 mostrando uma lesão esclerótica segmentar. Extensa atrofia tubular com tireoidização e espessamento da membrana basal tubular. Interstício com fibrose difusa.	NA	GESF
2	Todos os glomérulos apresentam deposição amiloide. Segmentos tubulares, intersticiais e vasculares sem alterações significativas.	AA (+++)	Amiloidose AA
3	Fragmento cortical sem representação de glomérulos.	Negativo	Material insuficiente
4	Quatro glomérulos globalmente esclerosados por isquemia. Interstício difusamente fibrótico com múltiplas áreas de atrofia tubular circundadas por um intenso infiltrado inflamatório. Algumas artérias com espessamento moderado da íntima.	Negativo	NIC
5	Todos os glomérulos apresentam deposição amiloide. Túbulos, interstícios e vasos sem alterações.	AA (++)	Amiloidose AA
6	Todos os glomérulos apresentam espessamento da parede capilar e espículas. Fibrose intersticial moderada com infiltrado inflamatório crônico. Atrofia tubular frequente. Hialinose segmentar em algumas artérias.	IgG (+)	NM
7	Nenhuma alteração significativa nos glomérulos, vasos e túbulos. Pequenas bandas fibrosas intersticiais.	Negativo	Sem alterações apreciáveis
8	Dois glomérulos escleróticos globais, com os restantes apresentando ligeira expansão mesangial; 3 glomérulos hipertrofiados. Túbulos e vasos bem preservados. Áreas limitadas de fibrose intersticial com pequenos infiltrados inflamatórios mononucleares.	Negativo	Sem alterações apreciáveis
9	Um glomérulo com lesão esclerótica segmentar, 3 glomérulos isquémicos com cápsulas de bowman espessadas e o restante hipertrofiado. Bandas de fibrose intersticial e atrofia tubular. Nenhuma alteração vascular relatada.	C3 (+)	GESF
10	Quatro glomérulos globalmente esclerosados por isquemia, com os restantes apresentando ligeira proliferação mesangial. Fibrose intersticial difusa (90%) com atrofia tubular e infiltrado inflamatório peritubular sugestivo de formação de granuloma. Artérias com espessamento da íntima, duplicação da elástica interna e hialinose arteriolar.	Negativo	NIC
11	Hiperplasticidade endo e extra-capilar difusa com crescentes celulares totais com abundantes neutrófilos e lesões necrotizantes em 5 glomérulos. Necrose tubular aguda acentuada e cilindros eritrocitários. Fibroedema intersticial. Sem alterações vasculares.	Negativo	NlgA (M0E1S0T0-C2)
12	Todos os glomérulos apresentam espessamento da cápsula de bowman sem outras alterações. 60% de túbulos atroficos. Fibrose intersticial acentuada com infiltrado inflamatório sem eosinófilos ou neutrófilos.	Negativo	NIC
13	Cinco glomérulos globalmente esclerosados com o restante apresentando hiperplasticidade endocapilar, lobulação e duplos contornos da parede capilar, alguns com crescentes celulares. Extensa fibrose intersticial com infiltrado inflamatório agudo e tubulite. Atrofia tubular. Hialinose vascular ligeira.	IgG (+++), C3 (+), kappa (+++), lambda (+++)	GNMP-IC
14	Todos os glomérulos apresentam expansão e proliferação mesangial. Fibrose intersticial em <5% do fragmento sem infiltrado inflamatório. Túbulos e vasos sem alterações apreciáveis.	IgA (++), C3 (+), kappa (+), lambda (+)	NlgA (M1E0S0T0-C0)
15	Os glomérulos apresentam deposição amorfa. Atrofia tubular difusa.	AA (++)	Amiloidose AA

NIC: Nefrite Intersticial Crônica; GESF: Glomeruloesclerose Segmentar Focal; GNMP-IC: Glomerulonefrite Membranoproliferativa mediada por Imunocomplexos; NlgA: Nefropatia por IgA; NM: Nefropatia Membranosa; NA: não disponível.

constitucionais, diarreia e artralguas de características inflamatórias. A medicação usual consistia em metotrexato, deflazacorte, esomeprazol, tapentadol, ácido fólico e carbonato de cálcio mais colecalciferol e insulina. Apesar de a queixa principal ser a artrite periférica, a doente descrevia ainda lombalgia. Os exames de imagem a documentar sacroileíte bilateral associada à presença de um antígeno HLA-B27

positivo permitiu o diagnóstico final de EA. Estudos complementares revelaram elevação da VHS (117 mm/h) e Proteína C-Reativa (PCR) (77 mg/L) bem como hematúria microscópica. Foram excluídas neoplasia oculta, infecção e autoimunidade, e realizou-se biópsia renal. A microscopia óptica mostrou deposição de material amorfo no mesângio e pequenas arteríolas, positivo para vermelho do Congo

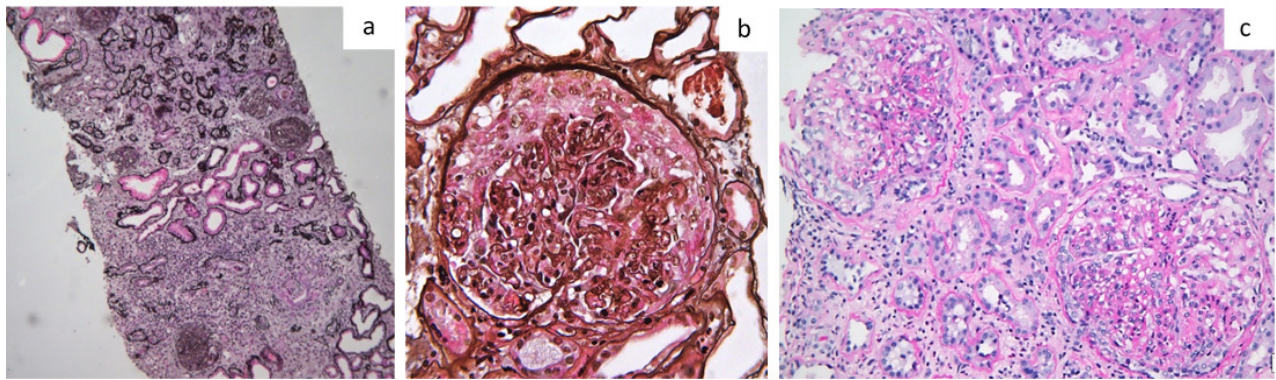


Figura 1. Achados na biópsia renal: a. Infiltrado inflamatório numa área de fibrose intersticial e atrofia tubular consistente com Nefrite Intersticial Crônica (Paciente 10, coloração em prata, 6X); b. Crescente celular, proliferação endocapilar e necrose tubular aguda num doente com Nefropatia por IgA (Paciente 11, coloração em prata, 400X); c. Proliferação endo e extra-capilar num doente com Glomerulonefrite Membranoproliferativa (Paciente 13, coloração Ácido Periódico de Schiff, 200X).

com birrefringência verde-maçã sob luz polarizada. A imunofluorescência foi positiva para proteína AA e fez-se o diagnóstico definitivo de amiloidose AA. Da mesma forma, também foi encontrada amiloidose AA na biópsia intestinal. Como relatado pelos autores, o etanercept foi prescrito, com melhoria da função renal e artralgiás.

3. NIgA (PACIENTE 11)

Um homem de 61 anos deu entrada no serviço de urgência por hematuria macroscópica e redução do débito urinário. Apresentava antecedentes de diabetes e EA diagnosticada 2 anos antes. A medicação usual consistia em glibenclamida, metformina e infliximab, sem uso recente de AINEs. O doente negava astenia, dispneia, tosse, hemoptise, ou outras queixas relevantes, incluindo sintomas do trato respiratório superior. Ao exame objetivo, apresentava-se apirético, hipertenso e anúrico com edema periférico, mas sem necessidade de oxigenoterapia suplementar. Não mostrava qualquer sinal de erupção cutânea ou púrpura. O estudo laboratorial revelou LRA com CrS de 6,4 mg/dL e ureia de 130 mg/dL. Os eletrólitos, PCR e albumina séricos encontravam-se dentro dos parâmetros da normalidade. A radiografia de tórax mostrava discreto derrame pleural e a ecografia renal excluiu obstrução. Introduziu-se terapia diurética sem melhoria pelo que o doente foi induzido em hemodiálise. Uma investigação complementar revelou anticorpos ANCA, antimembrana basal glomerular, ANA e anti-dsDNA negativos. O rastreio para hepatite B, C e HIV foi também negativo, assim como outros estudos microbiológicos. A eletroforese de proteínas séricas não apresentava alterações de relevo. Foi então realizada biópsia renal que demonstrou

uma glomerulonefrite proliferativa global com extensa proliferação endocapilar e extracapilar, com crescentes celulares totais em 8 dos 15 glomérulos e lesões necrotizantes em cinco deles (Figura 1b). Os túbulos apresentavam extensa necrose tubular aguda e cilindros eritrocitários, o interstício revelou apenas edema difuso e não haviam alterações vasculares. A imunofluorescência revelou deposição mesangial predominante de IgA, sendo possível o diagnóstico definitivo de NIgA crescêntica. Foi iniciado tratamento com ciclofosfamida endovenosa e esteroides (metilprednisolona por 4 dias consecutivos seguido de 1 mg/kg de prednisolona oral diariamente). Não obstante, o doente manteve-se dependente de diálise, pelo que se associou a plasmaférese, num total de 5 sessões, sem melhoria. Durante o internamento, o doente evoluiu desfavoravelmente devido a uma complicação infecciosa e acabou por falecer por sepsis um mês após a admissão.

4. GNMP (PACIENTE 13)

Por fim, descrevemos o caso de um homem de 38 anos de idade com DRC em estadio terminal em diálise peritoneal (DP). Evoluiu em consulta de DP com uma síndrome constitucional caracterizada por perda de peso progressiva, febre baixa, artralgiás inflamatórias, principalmente das articulações lombares, mas ocasionalmente do punho e do cotovelo, poliserosite e elevação sustentada da PCR. Não havia queixas sugestivas de infecção incluindo peritonite, a dose de diálise era adequada (Kt/V de 2), e o doente encontrava-se euvolémico. Os exames laboratoriais na admissão eram notáveis pela anemia normocítica normocrômica com hemoglobina de 7,4 g/dL e níveis elevados de ferritina (685 mg/dL), VHS (87 mm/h)

publicados. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 3.

Tanto a amiloidose AA quanto a NIC foram os diagnósticos mais frequentes no nosso estudo. Em relação à amiloidose AA, a evidência sugere que até 6,1% dos doentes com EA possam desenvolver esta complicação após um período de 20 anos com um tempo médio a partir do diagnóstico de $14,4 \pm 10$ anos. A elevação da VHS tem sido descrita como um fator preditivo independente para amiloidose AA renal neste contexto⁸. No presente estudo, destacamos um caso relatado anteriormente por Domingos et al⁴. O doente apresentou síndrome nefrótica e VHS >100 mm/h no momento da biópsia renal e foi tratado com sucesso com etanercept. Lee et al mostraram resultados semelhantes³. O Fator de Necrose Tumoral (TNF)- α , juntamente com os AINEs, são atualmente o principal tratamento para EA. Levantamos a hipótese de que a prevalência reduzida de amiloidose AA na nossa série, em comparação com a literatura existente, possa ser devida a um menor grau de inflamação dos nossos doentes e que uma maior redução deste diagnóstico é esperada em coortes futuras devido a novos regimes terapêuticos mais eficazes.

Embora a NIC seja incomum noutras séries, não consideramos os nossos resultados surpreendentes. Como discutido anteriormente, os AINEs fazem parte da terapia de primeira linha para a EA e são comumente usados durante um longo período de tempo, sendo a única medicação necessária em muitos casos¹. Além disso, a associação entre o uso repetido de AINEs e NIC está bem estabelecida. Dado seu uso generalizado nesta doença em particular, colocamos a hipótese de que mesmo que não pudéssemos estabelecer medicações anteriores em alguns dos doentes, a alta prevalência de NIC na nossa população possa ser atribuída ao uso de AINEs (com ou sem contribuição de outros agentes, como a sulfassalazina). No entanto, não podemos excluir completamente a NIC como uma manifestação renal incomum da EA. São necessários mais estudos com coortes maiores para investigar esta possibilidade. Embora não tenhamos encontrado nenhum caso de nefrite intersticial aguda (NIA) na nossa série, consideramos importante referir um relato de caso de NIA associada ao adalimumab para tratamento de EA⁹. Como outros agentes biológicos estão a ser investigados nesta patologia e a ser cada vez mais

TABELA 3 ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS RENAIIS EM PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Autor (ano)	País	Doença renal comprovada por biópsia (n)	Diagnóstico (n)	Referência
He et al (2020)	China	62	NlgA (46) DLM/GESF (3) NlgA + outra GN (2) NM idiopática (2) Nefropatia hipertensiva (2) Nefrite lúpica (2) GN proliferativa não-especificada (1) Amiloidose AA (1) Nefropatia por oxalatos (1) Lesão glomerular menor (1) Nefropatia relacionada ao metabolismo (1)	11
Wu et al (2018)	China	21	NlgA (8) GN proliferativa não especificada (7) NIA (2) NM (2) GN Mesangioproliferativa + nefrite intersticial (1) GN patológica leve (1)	3
Champtiaux et al (2020)	França	20	NlgA (20)	13
Taarit et al (2005)	Tunísia	12	Amiloidose não especificada (6) NlgA (3) GESF (1) Proliferação puramente endocapilar (1) Nefrite intersticial não especificada (1)	20
Barbouch et al (2018)	Tunísia	7	Amiloidose AA (7)	9
Lee et al (2012)	Coreia do Sul	6	NlgA (2) GN Crônica (2) Amiloidose AA (1) MBG fina (1)	4
Azevedo et al (2011)	Brasil	5*	IgAN (3) Doença da MBG fina (1)	21
Corredor et al (2017)	Espanha	1	NIA secundária ao Adalimumabe	10
Domingos et al (2019)	Portugal	1	Amiloidose AA	6
Gupta et al (2009)	Índia	1	NM	14
Kaushik et al (2011)	Albânia	1	NM secundária ao Etanercepte	15
Chen et al (2017)	China	1	NM	16
Botey et al (1981)	Espanha	1	NM	17
Alp et al (2013)	Turquia	1	GESF	18
Tugsal et al (2019)	Turquia	1	GESF secundária ao Infliximabe	19

NIA: Nefrite Intersticial Aguda; NIC: Nefrite Intersticial Crônica; GESF: Glomeruloesclerose Segmentar Focal; MBG: Membrana basal glomerular; GNMP-IC: Glomerulonefrite Membranoproliferativa mediada por Imunocomplexos; NlgA: Nefropatia por IgA; MCD: Doença de Lesões Mínimas; NM: Nefropatia Membranosa;

* Doentes com espondiloartrite (3/5 com espondilite anquilosante).

utilizados, consideramos que deve haver um alto índice de suspeição também para este diagnóstico.

A EA é, há muito tempo, uma causa descrita de nefropatia por IgA secundária⁷. No entanto, acreditamos que esta associação deva ser interpretada com cautela. Como a NIgA é a glomerulonefrite mais comum em todo o mundo, não podemos excluir que esta associação ocorra por acaso. Além disso, devemos estar cientes de que a maioria das séries de doenças renais comprovadas por biópsia na EA foram realizadas em populações asiáticas onde a NIgA é particularmente comum^{3,10,11}. Na nossa série, a NIgA foi o terceiro diagnóstico mais frequente. Tem sido sugerido que a downregulation dos receptores Fc de IgA (CD89) em fagócitos sanguíneos de doentes com EA leva a um clearance deficiente de imunocomplexos de IgA e pode explicar mais do que uma associação fortuita¹². Curiosamente, num estudo francês recente de âmbito nacional, a NIgA associada à espondiloartrite (EpA) demonstrou ter pior prognóstico em comparação com a NIgA primária. Estes doentes parecem apresentar declínio mais rápido da função renal e maior prevalência de crescentes no exame histológico¹³. O caso descrito no presente estudo ilustra esses resultados, onde uma NIgA crescêntica foi diagnosticada num doente caucasiano com EA. A razão destes achados ainda é desconhecida e merece uma investigação mais aprofundada, embora a inflamação sistêmica mediada pelo TNF- α possa desempenhar um papel.

Outras alterações patológicas menos comumente descritas em doentes com EA incluem NM^{7,10,11,14-17}, GESF^{7,11,18-20}, e GN proliferativa não especificada^{7,10,11,20}. Dada sua raridade, é difícil estabelecer a causalidade. No nosso estudo, os doentes diagnosticados com GESF não apresentaram outros fatores conhecidos sugestivos de uma causa secundária. O único caso de NM foi diagnosticado em 1999, antes da era anti-PLA2R, e assim não podemos excluir um diagnóstico coincidente de uma NM associada ao PLA2R. Destacamos também um caso de GNMP-IC. Segundo nosso conhecimento, este é o primeiro caso descrito na literatura.

A população analisada na nossa coorte é de certa forma diferente da de séries anteriores. Embora tenhamos encontrado uma predominância masculina semelhante, também mostrámos que nossos doentes eram, em média, mais velhos no momento da biópsia renal do que o relatado previamente. Considerando

que a EA é comumente diagnosticada no início da fase adulta, isso pode ter impactado nossos resultados, uma vez que a idade mais avançada provavelmente está associada a um curso mais longo da doença.

O nosso estudo apresenta também diversas limitações. O desenho retrospectivo com um longo período de inclusão e origem multicêntrica dos doentes dificultou a colheita de todos os dados clínicos relevantes. Além disso, dado o pequeno número de doentes, não foi possível estabelecer correlações significativas. Assim, apresentamos um estudo observacional descrevendo alterações patológicas renais em doentes com EA por um período de 36 anos e apresentamos casos ilustrativos. Apesar das limitações, este estudo destaca-se por ser uma das maiores séries a abordar esta questão em doentes caucasianos, juntamente com a de Taarit et al²⁰. Em contraste com seus resultados, encontramos uma maior prevalência de NIC e uma menor prevalência de amiloidose. Além disso, encontramos um caso de GNMP-IC e um caso de NM, padrões patológicos não descritos nessa série.

CONCLUSÃO

As manifestações renais da EA incluem um grupo heterogêneo de doenças que estão pouco caracterizadas. Podem estar relacionadas à doença autoimune ou às suas modalidades de tratamento. No passado, a amiloidose AA era o diagnóstico mais frequente. Mais recentemente, diversas séries de casos mostraram uma prevalência crescente de NIgA^{10,11,21}, principalmente em coortes asiáticas. Além disso, tem sido sugerido que a NIgA-EpA possa estar associada a piores desfechos renais em comparação com a NIgA primária em pacientes caucasianos. Como a doença renal pode contribuir para o prognóstico a longo prazo de uma parcela considerável de doentes com EA, são necessários estudos maiores e idealmente prospectivos para investigar a doença renal na EA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação à publicação deste manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

ACR criou o conceito para o artigo e foi responsável pela colheita de dados. ACR, JCM, e MR redigiram a primeira versão do manuscrito. MG e HS forneceram as imagens de nefropatologia e a revisão crítica do manuscrito. FN reviu o manuscrito de forma crítica.

REFERÊNCIAS

- Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019 Aug;7:22.
- Stolwijk C, Van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):65-73.
- Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lim SJ, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: Prevalence, pathology, response to TNF-a blocker. *Rheumatol Int.* 2013 Jul;33(7):1689-92.
- Domingos A, Vidinha J, Osório R, Jerónimo T, Ribeiro C, Mendonça C, et al. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis and nephrotic syndrome in the context of AA amyloidosis: a 48-month follow-up. *Nefrologia.* 2021 Mar;41(2):212-4.
- Samia B, Hazgui F, Abdelghani KB, Hamida FB, Goucha R, Hedri H, et al. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Nephrol Ther.* 2012 Jul;8(4):220-5.
- Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1997 Jan;26(1):19-23.
- Strobel ES, Fritschka E. Clinical rheumatology case report renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):524-30.
- Barbouch S, Hajji M, Jaziri F, Aoudia R, Fellah E, Hedri H, et al. Brief communication renal amyloidosis in ankylosing spondylitis: a monocentric study and review of literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl [Internet].* 2018 Mar/Apr; [cited ANO Mês dia]; 29(21):386-91. Available from: <https://www.sjkd.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2018;volume=29;issue=2;spage=386;epage=391;aulast=Barbouch>
- Corredor DC, Sánchez de la Nieta MD, Simón IML. Acute tubulointerstitial nephritis in an HLA-B27-positive patient with axial spondyloarthritis being treated with adalimumab. *Reumatol Clin.* 2019 May;15(3):179-81.
- Wu Y, Zhang G, Wang N, Xue Q. Risk factors of renal involvement based on different manifestations in patients with ankylosing spondylitis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):367-77.
- He D, Wang R, Liang S, Liang D, Xu F, Zeng C, et al. Spectrums and prognosis of kidney disease in patients with ankylosing spondylitis. *Kidney Dis.* 2020;6(6):444-52.
- Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheumatol.* 1999 Jul;11(4):265-72.
- Chin KK, Charu V, O'Shaughnessy MM, Troxell ML, Cheng XS. Histologic case definition of an atypical glomerular immune-complex deposition following kidney transplantation. *Kidney Int Rep.* 2020 May;5(5):632-42.
- Gupta R, Sharma A, Arora R, Dinda AK, Gupta A, Tiwari SC. Membranous glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis: a rare association. *Clin Exp Nephrol.* 2009 Dec;13(6):667-70.
- Kaushik P, Rahmani M, Ellison W. Membranous glomerulonephritis with the use of etanercept in ankylosing spondylitis. *Ann Pharmacother.* 2011 Dec;45(12).
- Chen R, Li F, Xie Q, Xue J, Lai L, Liu S, et al. Membranous nephropathy in a patient with ankylosing spondylitis. *Medicine (United States).* 2017 Oct;96(43):e8201.
- Botey A, Torras A, Revert L. Membranous nephropathy in ankylosing spondylitis. *Nephron.* 1981;29:203.
- Alp A, Gurer G, Meteoglu I, Unsal A, Yenicieroglu Y, Akar H. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with ankylosing spondylitis: a rare association. *BANTAO J.* 2013 Sep;11(1):36-9.
- Tuğsal HY, Zengin B, Kenar G, Can G, Ünlü M, Önen F, et al. Infliximab-associated focal segmental glomerulosclerosis in a patient with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2019 Mar;39(3):561-7.
- Taarit CB, Ajlani H, Moussa FB, Abdallah TB, Maïz H, Khedher A. Renal involvement in ankylosing spondylitis: Concerning 210 cases. *Rev Med Interne.* 2005 Dec;26(12):966-9.
- Azevedo DC, Ferreira GA, Antônio M, Carvalho P. IgA nephropathy in patients with spondyloarthritis followed-up at the Rheumatology Service of Hospital das Clínicas/UFMG. *Rev Bras Reumatol.* 2011 Sep/Oct;51(5):417-22.