



## Nefrite semelhante à lúpica com anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos positivos e anticorpos antinucleares negativos


Lupus-like nephritis with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and negative antinuclear antibodies


### Autores

Joana Eugénio Santos<sup>1</sup> 

Rita Vicente<sup>1</sup> 

Beatriz Malvar<sup>1</sup> 

Iolanda Santos<sup>1</sup> 

Miguel Coimbra<sup>1</sup> 

Manuel Amoedo<sup>1</sup> 

Carlos Pires<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Espírito Santo de Évora, Department of Nephrology, Évora, Portugal.

### RESUMO

Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) estão associados à vasculite de pequenos vasos, no entanto, a sua prevalência não é rara em outras doenças imunológicas. Na nefrite lúpica (LN), o seu papel patológico e relevância clínica têm sido alvo de pontos de vista controversos.

Apresentamos um caso de lesão renal aguda e síndrome nefrótica em uma jovem com nefrite proliferativa difusa e membranosa em sua biópsia renal, muito alusivo a NL classe IV + V, com um padrão *full house* na imunofluorescência, mas sem critérios clínicos e achados laboratoriais para corroborar o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Não obstante, a paciente apresentou títulos elevados de ANCA, que diminuíram progressivamente com a melhoria da função renal e da proteinúria, após tratamento com micofenolato de mofetil (MMF) e esteróide.

Os autores acreditam que se trata de um caso de nefrite semelhante à nefrite lúpica, em que os ANCA são marcadores imunológicos, embora não estejam diretamente envolvidos na patogênese.

**Descritores:** Anticorpos Anticitoplasma de Neutrófilos; Anticorpo Antinuclear; Nefrite Lúpica; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Glomerulonefrite.

### ABSTRACT

Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are associated with small vessel vasculitis but their prevalence is not rare in other immune diseases. In lupus nephritis (LN), their pathological role and clinical relevance have been the target of controversial views.

We present a case of acute kidney injury and nephrotic syndrome in a young woman with diffuse global proliferative and membranous nephritis on her kidney biopsy, showing a full-house immunofluorescence pattern, very allusive of class IV + V LN, but lacking associated clinical criteria and laboratory findings to support the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE). Furthermore, the patient presented with high titers of ANCA, steadily decreasing alongside the renal function and proteinuria improvements, with mycophenolate mofetil (MMF) and steroid treatment.

The authors believe this is a case of lupus-like nephritis, in which ANCA are immunological markers, although they are not directly involved in the pathogenesis.

**Keywords:** Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies, Antinuclear Autoantibodies; Lupus Nephritis; Lupus Erythematosus, Systemic; Glomerulonephritis.

### INTRODUÇÃO

A nefrite lúpica (LN) é uma glomerulonefrite de imunocomplexos, que frequentemente complica o curso clínico do lúpus eritematoso sistêmico (LES). Ocorre em 40% dos pacientes com LES e é uma das manifestações mais graves da doença<sup>1</sup>. Apresenta-se como uma doença histológica bem definida, caracterizada por deposição de imunocomplexos no mesângio, espaço

subendotelial e subepitelial e também extraglomerular. Esses depósitos podem corar predominantemente para IgG e conter co-depósitos de imunoglobulina A, imunoglobulina M, C3 e C1q, produzindo o chamado padrão de imunofluorescência “*full house*”, que é altamente sugestivo de NL.

Existem casos que se apresentam com características de NL sem critérios clínicos para LES, dificultando o diagnóstico.

Data de submissão: 25/05/2020.

Data de aprovação: 01/09/2020.

### Correspondência para:

Joana Eugénio Santos.

E-mail: joana.eugenio.santos@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0114>



Esses pacientes com achados na microscopia óptica e na imunofluorescência, favorecendo fortemente o diagnóstico de NL, mas sem outros sinais, sintomas ou achados serológicos que confirmem o diagnóstico de LES, podem apresentar uma nefropatia distinta. Alguns autores definem esta entidade como: "nefrite semelhante à nefrite lúpica" ou "nefropatia full house não lúpica idiopática"<sup>2-4</sup>.

O objetivo deste artigo é apresentar um diagnóstico de nefrite semelhante à nefrite lúpica, cujos marcadores sorológicos parecem ser anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em vez de anticorpos antinucleares (ANA), embora não desempenhem um papel patogênico claro.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

Uma mulher leucodérmica de 31 anos de idade apresentou piora do edema periférico, fadiga e edema periorbital. Ela havia se submetido a exames de sangue e urina de rotina 4 meses antes, que mostraram lesão renal aguda, com creatinina sérica (sCr) de 1,8 mg/dL e hematúria microscópica de novo.

Não havia anormalidades macroscópicas na urina, oligúria, e nem sintomas do trato urinário inferior. A paciente também não apresentava lesões de pele, dor ou inchaço nas articulações, fotossensibilidade, úlceras orais, dispneia, dor no peito, febre e sintomas gerais. Ela estava com sobrepeso (IMC 33,8 kg/m<sup>2</sup>) e tinha hábitos tabágicos ativos. A história familiar era negativa para doenças renais, autoimunes ou neoplásicas.

O exame físico foi inocente com exceção de hipertensão e edema de depressões 3+ nas extremidades inferiores, estendendo-se do meio da coxa até os pés.

A avaliação laboratorial revelou piora da função renal (sCr 3,1 mg/dL e ureia 100 mg/dL), anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 9,4 g/dL), hipoalbuminemia de 1,5 g/dL e hiperlipidemia (colesterol total 236 mg/dL). As restantes séries hematológicas não apresentaram alterações. Sua análise de urina apresentou proteinúria significativa (> 1000mg/dL) e > 20 hemácias por campo de grande aumento, com > 50% de eritrócitos dismórficos. Foi confirmada proteinúria grave (excreção de 19g de proteínas) em coleta de urina em 24 horas. Na ultrassonografia renal, os rins apresentaram tamanho e estrutura normais, com apenas um leve aumento da ecogenicidade parenquimatosa.

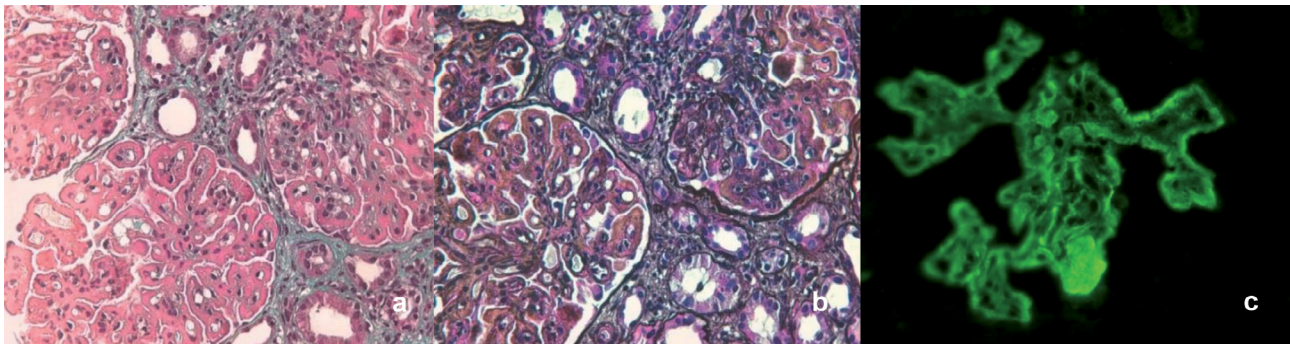
Posteriormente, a investigação autoimune revelou títulos de complemento baixos (45 mg/dL para C3 e 6 mg/dL para frações C4), e um teste ANCA positivo, com um título muito alto (319 UI/L). Os ANA e, consequentemente o painel de anticorpos nucleares dirigidos contra antígeno nuclear extraível, os anticorpos antifosfolípideo e anticoagulante lúpico, anti-dsDNA, AMA e anti-LLM foram negativos. O ANCA encontrado apresentou padrão perinuclear na imunofluorescência e reatividade contra antígenos de mieloperoxidase (MPO-ANCA) em ensaio imunoenzimático. Os testes de triagem para vírus da imunodeficiência humana e hepatite não mostraram infecções anteriores ou atuais.

Foi realizada biópsia renal (Figura 1), revelando hiperplasia endocapilar e mesangial global ativa, e espessamento difuso da parede glomerular com "spikes" à microscopia óptica. A imunofluorescência mostrou depósitos imunes difusos mesangiais, subendoteliais e subepiteliais, em padrão "full house". O diagnóstico patológico foi compatível com as classes IVa e V da NL.

A paciente foi medicada com metilprednisolona intravenosa em pulsos por 3 dias consecutivos, seguida por 1 mg/kg de prednisolona oral e 3 g de MMF por dia. No segundo mês de tratamento, houve uma melhoria modesta na proteinúria e função renal (excreção de proteína na urina de 24 horas e sCr diminuiu para 13g e 1,8 mg/dL, respectivamente) e menos glóbulos vermelhos dismórficos no sedimento urinário. A resposta imune também foi positiva: os títulos de MPO-ANCA caíram para 33 IU/L e os níveis de complemento sérico aumentaram progressivamente.

A recuperação da paciente foi notável nos 4 meses seguintes. No 6º mês de terapia imunossupressora (IS) (após redução lenta da prednisolona nos meses anteriores para 5 mg/dia), houve remissão completa com sCr 1,0 g/dL, proteinúria 0,6 g/urina de 24 horas, ausência de hematúria microscópica e normalização dos níveis séricos do complemento. Os títulos de MPO-ANCA diminuíram continuamente e o MMF foi reduzido gradualmente para uma dose de manutenção de 500 mg duas vezes ao dia. Os anticorpos associados ao LES, ANA e dsDNA permaneceram negativos.

Após 2 anos de resposta completa e sustentada, com excreção diária de proteínas na urina de 300 mg, sem hematúria e função renal normal, os títulos de ANCA tornaram-se negativos. Nesta altura a paciente foi medicada com azatioprina, motivada por seu desejo de conceber.



**Figura 1.** Imagem a (coloração tricrômica, x400) e b (coloração com metenamina de prata, x400) mostra hiper celularidade endocapilar e depósitos subendoteliais proeminentes ("wire loops"). Mostra uma expansão lobular e aumento da matriz mesangial, conferindo uma aparência semelhante à glomerulonefrite membranoproliferativa. Podemos observar também espessamento global e difuso da membrana basal glomerular com depósitos subepiteliais granulares (principalmente em tricrômico), com "spikes" na prata. Túbulos e interstício presentes com infiltrado mononuclear extenso e 60% de fibrose tubulointersticial. A imagem c (imunofluorescência, x400) mostra depósitos granulares parietais no glomérulo de IgG acompanhados por depósitos de IgA, IgM, C3, C1q, kappa e lambda em um padrão *full house*.

A paciente tem agora 7 anos de acompanhamento com remissão de sua nefrite. Durante todo o período de acompanhamento, nunca houve sinais de vasculite sistêmica, e o paciente nunca apresentou manifestações extra-renais de LES ou exacerbação de nefrite.

## DISCUSSÃO

Apesar de se acreditar que os ANAs desempenham um papel essencial na NL, a sua patogênese permanece ainda não completamente compreendida. A teoria que descreve que os imunocomplexos em circulação ficam passivamente aprisionados nos glomérulos não é corroborada por evidências atuais e é atualmente considerada improvável<sup>5</sup>.

A recente descoberta de uma forma familiar de LES, ligada a uma mutação do gene que codifica DNase 1L3<sup>6</sup>, e o estudo de Sisirak et al. sobre uma nefrite experimental com autoanticorpos contra o DNA causados por déficit de DNase 1L3<sup>7</sup>, em conjunto, provaram que deficiências gênicas no metabolismo da cromatina podem resultar em um fenótipo semelhante à nefrite lúpica. Fragmentos de cromatina são liberados das células renais em apoptose, não degradadas de forma adequada durante o processo de morte celular programada devido à perda adquirida da endonuclease renal DNase1. Esses fragmentos são alvo de anticorpos anticromatina (anti-nucleossomo), incluindo anti-dsDNA. A acumulação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) nos capilares glomerulares, levam à lesão do tecido e posterior morte celular<sup>8</sup>.

Alguns modelos animais de NL demonstraram que o dano induzido por linfócitos T autorreativos foi responsável por uma parte significativa da lesão renal<sup>9</sup>,

demonstrando que a reação cruzada de anticorpos anti-dsDNA com antígenos renais intrínsecos não é essencial para o desenvolvimento de NL<sup>10</sup>. Portanto, a ausência de anticorpos anticromatina circulantes não é motivo para descartar esse diagnóstico.

Pacientes com NL ativa podem ter outros autoanticorpos, incluindo ANCA<sup>11</sup>. A presença de ANCA em pacientes com NL tem sido alvo de controversas a respeito de sua relevância clínica e seu papel na patogênese da doença<sup>12</sup>. Estudos retrospectivos encontraram uma alta prevalência de ANCA na NL<sup>13</sup>, apresentando uma correlação positiva com a atividade e gravidade da doença. Um trabalho recente mostrou que os ANCAs foram associados a mais hiper celularidade endocapilar, necrose, formação de crescentes, inflamação intersticial, atrofia tubular e fibrose intersticial<sup>14,15</sup>. Por outro lado, os ANCA-MPO mais frequentemente tinham as duas últimas características, e títulos mais baixos de ANA ou anti-dsDNA no momento da biópsia<sup>16</sup>.

Independentemente da presença de ANCA, características de vasculite, como lesões necrosantes hialinas e não inflamatórias, infiltração linfocítica da parede do vaso e, mais raramente, trombos arteriolares, podem ser encontrados na NL<sup>17</sup>. Na nefrite da nossa paciente, apesar do aparente envolvimento de ANCA-MPO, a biópsia não apresentou lesões necrotizantes características. Os ANCAs têm sido associados a condições com aumento da renovação e eliminação não apoptótica de neutrófilos em provável relação com a liberação de NETs, que atuam como autoantígenos proeminentes, levando à produção de autoanticorpos<sup>18</sup>, sem o desenvolvimento de achados histológicos significativos.

Neste caso clínico fomos confrontados com achados semelhantes à nefrite lúpica na biópsia renal, com ANCA circulante e sem critérios de diagnóstico de LES. Embora o diagnóstico de LES não possa ser estabelecido apenas com base nos achados da biópsia renal, alguns achados patológicos de NL quase sempre excluem outros diagnósticos. De fato, uma glomerulonefrite membranosa sobreposta com uma glomerulonefrite proliferativa difusa associadas a um padrão de imunofluorescência em "full house", como apresentado na biópsia renal desta paciente, tornam o diagnóstico de nefrite lúpica provável.

Apesar disso, este padrão patológico não é específico para NL. Em um jovem, após descartar a glomerulonefrite mediada por imunocomplexos do VHC e HIV, glomerulonefrite relacionada à infecção e glomerulonefrite fibrilar, o diagnóstico de nefrite semelhante à nefrite lúpica é mais provável. Em nossa paciente, o tempo de aparecimento da doença, a ausência de disproteinemia, malignidade infeção e outras doenças autoimunes, tornam os diagnósticos supracitados improváveis. Além disso, a remissão da doença com MMF e corticosteroides, tornam pouco provável o diagnóstico de glomerulonefrite fibrilar, uma vez que esta patologia é caracterizada por um mau prognóstico, com evolução para doença renal em estágio terminal em poucos anos<sup>19</sup>.

Nesta paciente, não só foi detectado ANCA circulante, mas também seus níveis se correlacionaram com a atividade da doença: extremamente positivo no momento do diagnóstico, diminuindo progressivamente com a melhora da doença e tornando-se negativo na remissão clínica. Apesar disso, o seu papel patogênico não é claro, e sua frequência pode ser explicada pela NETose, que fornece uma fonte de autoantígenos.

A natureza limitada da doença renal da paciente, sem outros sinais ou sintomas de LES, e autoanticorpos anticromatina negativos, torna o diagnóstico de LES inviável. No entanto, a sorologia negativa não exclui NL, pois pode ser explicado por linfócitos T autorreativos, ANA aprisionados em imunocomplexos circulantes, baixos níveis de anticorpos ou sua perda pelo rim em pacientes com proteinúria grave<sup>20</sup>.

Em conclusão, os autores acreditam que se trata de um caso de nefrite semelhante à nefrite lúpica com ANCA circulante e bom prognóstico. Após cuidadosa investigação etiológica e sob resposta clínica favorável e sustentada ao MMF e corticosteróides, a nefrite semelhante à nefrite lúpica é a condição mais provável, em possível relação com LES.

Uma vez que anticorpos antinucleares, sintomas e sinais da doença podem ser detectáveis após vários anos do diagnóstico de nefrite lúpica os autores sugerem o monitoramento dos pacientes para o desenvolvimento de LES.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Joana Eugénio Santos: Conceituação, curadoria de dados, metodologia, administração do projeto, recursos e redação do esboço original. Rita Vicente: Conceituação, metodologia e redação do projeto original. Beatriz Malvar: administração do projeto, redação, revisão e edição. Iolanda Santos: Metodologia e recursos. Miguel Coimbra: Conceitualização e metodologia. Manuel Amoedo: Supervisão e validação. Carlos Pires: Validação. Todos os autores aprovaram o manuscrito e sua submissão, e nenhum tem conflito de interesse a divulgar.

## CONFLITO DE INTERESSE

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

## REFERÊNCIAS

- Mirabelli G, Cannarile F, Bruni C, Vagelli R, De Luca R, Carli L. One year in review 2015: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Apr;33(3):414-25.
- Huerta A, Bomback AS, Liakopoulos V, Palanisamy A, Stokes MB, D'Agati VD, et al. Renal-limited 'lupus-like' nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun;27(6):2337-42.
- Simmons SC, Smith ML, Chang-Miller A, Keddis MT. Antinuclear antibody-negative lupus nephritis with full house nephropathy: a case report and review of the literature. *Am J Nephrol*. 2015;42(6):451-9.
- Baskin E, Agras PI, Menekse N, Ozdemir H, Cengiz N. Full-house nephropathy in a patient with negative serology for lupus. *Rheumatol Int*. 2007 Jan;27(3):281-4.
- Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):174-94.
- Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, Al Arawi S, Almurshedi F, Alhashmi N, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2011 Oct;43(12):1186-8.
- Sisirak V, Sally B, D'Agati V, Martinez-Ortiz W, Özçakar ZB, David J, et al. Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity. *Cell*. 2016 Jun;166(1):88-101.
- Nishi H, Mayadas TN. Neutrophils in lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Mar;31(2):193-200.
- Li S, Holdsworth SR, Tipping PG. Antibody independent crescentic glomerulonephritis in mu chain deficient mice. *Kidney Int*. 1997 Mar;51(3):672-8.
- Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES, Olsen R, Sturfelt G, Alm P, et al. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis. *Kidney Int*. 2007 Apr;71(7):664-72.
- Amann K. Do ANCA make the difference in lupus nephritis?. *Kidney Int*. 2017 Nov;92(5):1048-50.

12. Wang Y, Huang X, Cai J, Xie L, Wang W, Tang S, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody, a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(4):e2580.
13. Sanchez C, Rebolledo A, Gahona J, Rojas M, Jiménez R, Bojórquez A. Post-transplant immune complex nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus associated with ANCA vasculitis. *Pediatr Transplant*. 2017 May;21(3):e12895.
14. Turner-Stokes T, Wilson HR, Morreale M, Nunes A, Cairns T, Cook HT, et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. *Kidney Int*. 2017 Nov;92(5):1223-31.
15. Li C, Zhou M, Liang DD, Wang JJ, Yang J, Zeng CH, et al. Treatment and clinicopathological characteristics of lupus nephritis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity: a case-control study. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015668.
16. Li C, Wang JJ, Zhou ML, Liang DD, Yang J, Zhu HX, et al. Differences in clinico-pathological characteristics and outcomes between proteinase 3-ANCA positivity and myeloperoxidase-ANCA positivity in lupus nephritis. *Lupus*. 2019 Aug;28(9):1111-9.
17. Charney DA, Nassar G, Truong L, Nadasdy T. "Pauci-immune" proliferative and necrotizing glomerulonephritis with thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and lupus-like syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jun;35(6):1193-206.
18. Kraaij T, Kamerling SWA, Rooij ENM, Van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018 Jul;91:45-54.
19. Rosenstock JL, Markowitz GS. Fibrillary glomerulonephritis: an update. *Kidney Int Rep*. 2019 Jul;4(7):917-22.
20. Persellin RH, Takeuchi A. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: loss in body fluids. *J Rheumatol*. 1980 Jul/Aug;7(4):547-50.