

Características clínicas e histológicas de pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa classificados por achados de imunofluorescência

Clinical and histological features of patients with membranoproliferative glomerulonephritis classified by immunofluorescence findings

Autores

Cristiane Bitencourt Dias ¹

Leonardo Testagrossa ²

Lectícia Jorge ¹

Denise Malheiros ²

Viktoría Woronik ¹

¹ Universidade de São Paulo, Escola de Medicina, Hospital das Clínicas, Departamento de Nefrologia, São Paulo - SP, Brasil.

² Universidade de São Paulo, Escola de Medicina, Hospital das Clínicas, Departamento de Patologia, São Paulo - SP, Brasil.

Data de submissão: 11/01/2017.

Data de aprovação: 29/03/2017.

Correspondência para:

Cristiane Bitencourt Dias.

E-mail: cristianebitencourt@uol.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20170078

RESUMO

Introdução: Uma nova classificação para glomerulonefrite membranoproliferativa foi proposta na literatura. O objetivo deste estudo foi comparar os achados clínicos, bioquímicos, etiológicos e da biópsia renal desses pacientes agrupados por imunofluorescência, conforme proposto pela nova classificação. **Métodos:** Pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa comprovada por biópsia renal, não relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico, diagnosticados entre 1999 e 2014. Os pacientes foram divididos de acordo com a imunofluorescência: grupo positivo por imunoglobulina, grupo positivo por C3 apenas e grupo com imunofluorescência negativa. **Resultados:** avaliamos 92 pacientes, a maioria dos quais estava no grupo de imunoglobulina positiva. Doenças infecciosas, o vírus da hepatite C e a esquistossomose, foram as etiologias mais frequentes. Um grupo com imunofluorescência negativa apresentou maior comprometimento vascular na biópsia renal quando comparado com os outros grupos. **Conclusões:** a única diferença entre os grupos foi o maior envolvimento vascular na biópsia renal no grupo de imunofluorescência negativa. Esta nova classificação foi satisfatória para a descoberta de etiologia em uma parte dos casos.

Palavras-chave: epidemiologia; glomerulonefrite, membranoproliferativa; palavra; microscopia, fluorescência; proteínas do sistema complementar.

ABSTRACT

Background: New classification for membranoproliferative glomerulonephritis has been proposed in the literature. The aim of this study was to compare the clinical, biochemical, etiology and renal biopsy findings of these patients grouped by immunofluorescence as proposed by the new classification. **Methods:** Patients with renal biopsy-proven membranoproliferative glomerulonephritis unrelated to systemic lupus erythematosus, diagnosed between 1999 and 2014. The patients were divided according to immunofluorescence: Immunoglobulin positive group, C3 positive only and negative immunofluorescence group. **Results:** We evaluated 92 patients, the majority of which were in the immunoglobulin positive group. Infectious diseases, hepatitis C virus and schistosomiasis, were the most frequent etiology. A negative immunofluorescence group had more vascular involvement in renal biopsy compare with others groups. **Conclusions:** The only difference between the groups was higher vascular involvement in renal biopsy in negative immunofluorescence group. These new classification was satisfactory for the finding of etiology in one part of the cases.

Keywords: complement system proteins; epidemiology; glomerulonephritis, membranoproliferative; microscopy, fluorescence.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP) ocorreu em 79 (4,2%) pacientes, dos 1849 com glomerulonefrite cadastrados no Registro Paulista de Glomerulopatias de 1999 a 2005.¹ Esta glomerulopatia é mais frequentemente associada a causas secundárias, especialmente a infecção pelo vírus

da hepatite C (VHC) e doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatóide.² Contudo, Little *et al.*³ identificaram 34% de formas idiopáticas em um grupo de pacientes predominantemente do sexo masculino, com idade de 24,9 anos com síndrome nefrótica e baixos níveis de fração de complemento C3 na metade deles.

Histologicamente, a GNMP é caracterizada por proliferação mesangial, expansão da matriz e sua interposição entre o endotélio e a membrana basal glomerular, proporcionando às alças capilares uma aparência de duplo contorno. Em estudos clássicos, a GNMP foi categorizada em três tipos segundo a localização do depósito denso em elétrons à microscopia eletrônica: tipo I (depósitos subendoteliais); tipo II (depósitos intramembranosos homogêneos densos); tipo III (variante do tipo I, com depósitos subepiteliais e subendoteliais). O tipo I foi associado à infecção pelo VHC, enquanto o tipo II afeta indivíduos mais jovens e não estava relacionado a causas sistêmicas.⁴

Sethi *et al.*⁵ propuseram um novo sistema de classificação de GNMP baseado em imunofluorescência (IF), definindo dois grupos: GNMP com deposição de imunoglobulina à IF, que poderia estar associada a doenças autoimunes, infecções ou gamopatia monoclonal; enquanto a GNMP sem deposição de imunoglobulina, mas com deposição de C3 à IF, que é classificada como doença de depósito denso (DDD) ou glomerulonefrite C3 após exame por microscopia eletrônica⁵. Em outro estudo, a GNMP com nenhuma deposição observada à IF foi introduzida em outro grupo, e pode ser secundária a reações de membrana, como na microangiopatia trombótica.⁶ Nessa nova classificação, o uso de microscopia eletrônica é obrigatório em casos de deposição exclusiva de C3, a fim de diferenciar a DDD e glomerulonefrite C3.⁵

A nova classificação proposta por Sethi *et al.*⁵ enfatiza os vários mecanismos envolvidos na patogênese da GNMP, estabelecendo distinções entre a GNMP mediada por complexos imunes, que tiveram deposição de imunoglobulina, e GNMP resultantes de anormalidades da via do complemento alternativo somente com deposição de C3. Alguns autores acreditam que as formas idiopáticas devem ser muito raras, enfatizando o complemento e os estudos genéticos nesses pacientes para esclarecer seus diagnósticos.⁷

Glomerulopatia C3 definida segundo Sethi *et al.*⁵ como GNMP, com deposição exclusiva de C3 permite discussão patológica. Pickering *et al.*⁸ propuseram uma definição menos restritiva com a deposição de C3 predominante com pelo menos duas ordens de grandeza mais intensas do que qualquer imunoglobulina. Ao fazê-lo, a maioria dos casos de doenças imune seria excluída.

Devido à classificação recentemente proposta, nossa intenção foi realizar um estudo retrospectivo de um único centro de pacientes com GNMP, agrupados

pela nova classificação baseada em IF para comparar características clínicas e bioquímicas, datas de biópsia renal e acompanhamento dos pacientes, bem como a etiologia em cada grupo.

MÉTODOS

DESIGN DE ESTUDO

Este foi um estudo retrospectivo de pacientes diagnosticados por histologia renal com GNMP entre 1999 e 2014, no Departamento de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em São Paulo, Brasil. As características clínicas e bioquímicas foram recuperadas dos prontuários clínicos na admissão e durante o seguimento.

Pacientes com LES baseados nos critérios clássicos^{9,10} foram excluídos, assim como aqueles para os quais não havia dados suficientes da biópsia renal ou na tabela de pacientes no diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS E CLÍNICAS

Ao diagnóstico, foram analisados os seguintes parâmetros: proteinúria 24h, medida pelo método colorimétrico automatizado; análise de urina; creatinina sérica, medida pelo método colorimétrico cinético; taxa de filtração glomerular (TFG), calculada pela equação da Modificação da Dieta na Doença Renal;¹¹ Frações de complemento C3 e C4, medidas por imunoturbidimetria, com intervalos de referência de 90-180 mg/dL e 10-40 mg/dL, respectivamente; sorologia para o vírus da hepatite B (VHB), VHC e HIV; fator antinuclear; fator reumatóide, proteínas séricas, medida por imunofixação. Nós avaliamos esses mesmos parâmetros no final do seguimento, definidos como a última visita à clínica.

A hematúria foi definida como > 10 glóbulos vermelhos por campo em dois espécimes da primeira urina da manhã. A hipertensão foi definida como pressão arterial > 140/90 mmHg em duas medidas, em dias diferentes¹² ou uso prévio de drogas anti-hipertensivas, independentemente dos níveis de pressão arterial.

BIÓPSIA RENAL

Todos os pacientes incluídos foram diagnosticados com GNMP à microscopia óptica. Os pacientes foram divididos em três grupos segundo o resultado do exame de imunofluorescência: com imunoglobulinas dominantes e, eventualmente, a presença de complementos (grupo de imunoglobulina positiva); com

deposição de C3 apenas e sem imunoglobulinas (grupo positivo de C3); IF negativa (grupo negativo na IF). A positividade para deposição de imunoglobulina foi definida com uma pontuação de 1+ ou mais para qualquer tipo de imunoglobulina.

O chamado padrão de imunofluorescência “full-house” foi definido como deposição concomitante de três imunoglobulinas e dois complementos. No compartimento tubulointerstitial, avaliamos fibrose ou atrofia, categorizados pelo envolvimento proporcional da amostra: $\geq 50\%$; $\leq 10\%$; ou 11-49%. O compartimento vascular foi avaliado pela presença de qualquer tipo de envolvimento.

ANÁLISE ESTATÍSTICA E DECLARAÇÕES ÉTICAS

As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão para amostras com distribuição normal ou como mediana e intervalo interquartil para aqueles sem, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas. As diferenças entre os três grupos para variáveis contínuas foram determinadas por análise de variância ou pelo teste de Kruskal-Wallis, conforme apropriado. Para a análise de variáveis categóricas, utilizamos o teste qui-quadrado. As correlações foram obtidas pela análise de correlação de Pearson ou Spearman, conforme apropriado. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos e toda a análise foi realizada no software Prism versão 5.0.

O estudo baseou-se exclusivamente na obtenção dos registros de dados dos pacientes, por isso consideramos a aprovação do departamento de Nefrologia como suficiente para sua realização.

RESULTADOS

Após a exclusão de pacientes com nefrite lúpica, obtivemos uma amostra de 100 pacientes, dos quais 92 foram selecionados para análise basal, após a exclusão de 3 pacientes sem dados bioquímicos e 5 sem análise por IF. Portanto, a amostra final compreendeu 92 pacientes com idades entre $44,3 \pm 15,4$ anos, 62% do sexo masculino e 38% do sexo feminino. Outras características no diagnóstico são mostradas na Tabela 1. Observamos hematuria em 71,7% dos casos; hipertensão em 55,4%; proteinúria média de $6,2 \pm 3,4$ g/dia, albumina sérica média de $2,5 \pm 0,6$ mg/dL, TFG mediana de $41,5$ mL/min/1,73 m² e creatinina sérica de $1,8$ mg/dL. Depois de computar os níveis faltos de dados de C3 em 7 pacientes e C4 em 6 pacientes, baixos níveis de C3 estiveram presentes em 47,8%, e para C4 em 31,5%.

TABELA 1 DADOS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS SOBRE O DIAGNÓSTICO EM PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

Idade (anos)	N = 92
Gênero masculino, <i>n</i> (%)	44,3 \pm 15,4
Creatinina (mg/dL)	57 (62,0)
TFG (mL/min/1.73m ²)	1,8 (1,3-3,5)
Proteinúria (g/dia)	41,5 (20,0-58,7)
Albumina sérica (g/dL)	6,2 \pm 3,2
Baixo C3, <i>n</i> (%)	2,5 \pm 0,6
Baixo C4, <i>n</i> (%)	44 (47,8)
Baixos C3 e C4, <i>n</i> (%)	29 (31,5)
Hipertensão arterial, <i>n</i> (%)	25 (27,1)
Hematúria, <i>n</i> (%)	51 (55,4)
Hematuria, <i>n</i> (%)	66 (71,7)

Os valores para variáveis contínuas são expressos como a média \pm DP, ou como mediana (intervalo interquartil).

TFG, taxa de filtração glomerular (como estimada pela equação da modificação da dieta na doença renal).

ANÁLISE DOS GRUPOS POR RESULTADOS DE IMUNOFLUORESCÊNCIA

Usando o novo sistema de classificação da GNMP baseado em IF, descobrimos que 73 pacientes (79,3%) estavam no grupo de imunoglobulina positiva; 9 (9,7%) estavam no grupo C3 positivo e 10 (10,8%) estavam no grupo de IF negativa. Os dados clínicos e bioquímicos coletados no diagnóstico não mostraram diferenças entre os três grupos para os parâmetros clínicos ou bioquímicos avaliados (Tabela 2).

Todos os grupos no diagnóstico apresentaram baixa TFG (imunoglobulina positiva $41,0$ (20,0-65,0) mL/min/1,73 m² vs. C3 positivo $42,0$ (15,5-50,0) mL/min/1,73 m² vs. IF negativo $39,5$ (11,2-53,5) mL/min/1,73 m², $p = 0,84$) e proteinúria nefrótica (imunoglobulina positiva $6,3 \pm 3,4$ g/dia vs. C3 positivo $6,0 \pm 3,0$ g/dia vs. IF negativa $5,5 \pm 3,5$ g/dia, 0,91). O grupo positivo para imunoglobulina apresentou maior número de pacientes com hipertensão, mas sem diferença estatística entre os outros grupos; e o grupo com IF negativa apresentou 100% dos casos com hematuria (Tabela 2). O grupo positivo para imunoglobulina mostrou dados faltosos para níveis de C3 em 6 pacientes e de C4 em 6 pacientes, enquanto apenas um paciente no grupo IF negativa apresentou dados faltosos de C3.

A Tabela 3 mostra associações entre GNMP e doenças sistêmicas. As doenças infecciosas predominam nos três grupos com 22 pacientes com imunoglobulina positiva, 3 com C3 positivo e 3 com IF negativa.

TABELA 2 PARÂMETROS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS NOS TRÊS GRUPOS NO DIAGNÓSTICO

Parâmetro	Imunoglobulina positiva (n = 73)	C3 positivo (n = 9)	IF negativa (n = 10)	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	44,9 ± 14,6	44,6 ± 20,0	43,8 ± 15,0	0,44
Masculino, <i>n</i> (%)	45 (61,6)	6 (66,6)	7 (70,0)	0,57
Creatinina (mg/dL)	1,8 (1,1-3,6)	1,8 (1,3-5,4)	2,1 (1,6-5,1)	0,45
TFG (mL/min/1.73m ²)	41,0 (20,0-65,0)	42,0 (15,5-50,0)	39,5 (11,2-53,5)	0,84
Proteinúria (g/dia)	6,3 ± 3,4	6,0 ± 3,0	5,5 ± 3,5	0,91
Albumina sérica (g/dL)	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,5	0,22
Baixo C3, <i>n</i> (%)	35 (52,2)	4 (44,4)	5 (50,0)	0,63
Baixo C4, <i>n</i> (%)	23 (34,3)	2 (22,2)	4 (40,0)	0,70
Baixos C3 e C4, <i>n</i> (%)	18 (26,8)	2 (22,2)	3 (30,0)	0,91
Hipertensão arterial, <i>n</i> (%)	41 (56,0)	2 (22,2)	3 (30,0)	0,06
Hematúria, <i>n</i> (%)	51 (70,0)	5 (55,5)	10 (100,0)	0,07

Os valores para variáveis contínuas estão expressos como média ± DP, ou como mediana (intervalo interquartil).

n.s., não significativo; TFG, taxa de filtração glomerular (como estimada pela equação da modificação da dieta na doença renal).

TABELA 3 DOENÇAS SISTÊMICAS ASSOCIADAS A GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA QUANDO DO DIAGNÓSTICO

Doença	Imunoglobulina positivo (n = 73)	C3 positivo (n = 9)	IF negativo (n = 10)	Valor de <i>p</i>
Infecção, <i>n</i> (%)	22 (30,1)	3 (33,3)	3 (30,0)	0,98
Doença autoimune, <i>n</i> (%)	8 (11,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0,57
Disproteïnemia, <i>n</i> (%)	3 (4,1)	1 (11,1)	2 (20,0)	0,14
Outros, <i>n</i> (%)	4 (5,5)	1 (11,1)	0 (0,0)	0,56
Nenhum, <i>n</i> (%)	36 (49,3)	4 (44,4)	4 (40,0)	0,83

No grupo com imunoglobulina positiva, encontramos associação clínica à infecção pelo HCV (*n* = 7), esquistossomose (*n* = 6), HIV (*n* = 2), combinação de HVC e HIV (*n* = 2); combinação de HBV e HVC (*n* = 1), HBV (*n* = 1), sífilis (*n* = 1), endocardite (*n* = 1) e Lepre (*n* = 1). A doença autoimune esteve presente em 8 pacientes do grupo com imunoglobulina positiva: hepatite autoimune (*n* = 1), arterite de Takayasu (*n* = 1), síndrome de antifosfolípide (*n* = 1) e “nefrite tipo lúpus”, definida como padrão GNMP “full-house” de depósitos que não atendem aos critérios de lúpus, foram encontrados em 5 pacientes. A gamopatia monoclonal ou a disproteinemia foram encontradas em 3 pacientes do grupo com imunoglobulina positiva: linfoma (*n* = 1), leucemia linfocítica crônica (*n* = 1) e mieloma (*n* = 1). Além disso, em 4 pacientes, havia associações com doenças raramente relatadas em GNMP: melanoma (*n* = 1), esferocitose (*n* = 1) e cirrose alcoólica (*n* = 2).

No grupo positivo com C3, houve associação com HCV em 2 pacientes, HBV em 1, linfoma em 1 e cirrose alcoólica em 1. Entre os pacientes do grupo IF negativa, houve associação com HCV em 2 pacientes, esquistossomose em 1, crioglobulinemia essencial em 1, mieloma em 1 e síndrome de Castleman em 1.

A doença associada mais comum em pacientes com GNMP foi a infecção por HCV observada em 14 (15,2%) pacientes. Excluindo aqueles coinfectados com HBV (*n* = 1) e HIV (*n* = 2); 11 pacientes com infecção mono com HCV foram analisados. A média de idade foi de 45,8 ± 10,9 anos; 63,6% apresentaram hipertensão, predominaram os homens (63,6%); a proteinúria média foi de 5,9 ± 2,5 g/dia; a albumina sérica média foi de 2,7 ± 0,6 g/dL; a creatinina sérica média foi de 2,3 mg/dL (1,1-8,0 mg/dL) e a TFG média foi de 33 mL/min/1,73 m² (6-71 mL/min/1,73 m²). Além disso, 81,8% apresentaram hematúria; 54,5% apresentaram crioglobulinemia e 80,0% das que

foram avaliadas para C3 e C4 (10 pacientes) apresentaram níveis baixos de C3 ou C4.

A análise histológica mostrou 2 pacientes com crescentes, 3 com envolvimento vascular e 2 com fibrose intersticial envolvendo > 50% da amostra da biópsia. Sete dos 11 pacientes foram classificados no grupo de imunoglobulina positiva e apresentaram IgM como imunoglobulina predominante, 2 pacientes estavam no grupo C3 positivo e 2 estavam no grupo IF negativa. Após um seguimento médio de 81,6 meses, 2 pacientes evoluíram para a diálise.

HISTOLOGIA RENAL

Os crescentes foram observados em 24,6%, 33,3% e 30,0% dos pacientes nos grupos imunoglobulina positiva, C3 positivo e IF negativa, respectivamente, sem diferença estatística entre eles (Tabela 4). A grande maioria mostrou crescentes em menos de 10% dos glomérulos, com exceção de dois pacientes, um com HCV que apresentou crescentes em 18% e outro com GNMP idiopática que apresentaram crescentes em 44%.

GLOMÉRULOS ESCLERÓTICOS

Os glomérulos escleróticos foram encontrados em 9,5%, 11,1% e 10,0% dos pacientes nos grupos imunoglobulina positiva, C3 positivo e IF negativa, respectivamente, sem diferença estatística entre eles (Tabela 4).

ENVOLVIMENTO TUBULOINTERSTICIAL

A grande maioria dos pacientes apresentou alguma atrofia tubular e fibrose intersticial, que foi observada em 65,7%, 88,8% e 80,0% dos pacientes nos grupos imunoglobulina positiva, C3 positivo e IF negativa, respectivamente, sem diferença estatística entre eles (Tabela 4). A proporção de pacientes com comprometimento grave (> 50%) foi semelhante nos três grupos: 7,6%, 12,5% e 10,0%, respectivamente.

ENVOLVIMENTO VASCULAR

Os únicos achados de envolvimento vascular foram a fibrose intimal e a hialinização da parede arteriolar, o que foi observado em 37,0%, 33,3% e 80,0% dos pacientes nos grupos imunoglobulina positiva, C3 positivo e IF negativa, respectivamente, mostrando diferença estatística ($p = 0,03$) correspondente a maior envolvimento vascular no grupo IF negativa (Tabela 4).

ACHADOS DA IMUNOFLUORESCÊNCIA

A Tabela 5 descreve os achados de imunofluorescência no grupo de imunoglobulina positiva. A IgG esteve presente em 43 pacientes e foi a única imunoglobulina em 6; esteve associada a IgM em 18; associada a IgA em 4; associada a IgM e IgA em 3 e associada a C3 em 12 pacientes. Em 3 pacientes, houve deposição apenas de IgM, enquanto em 19 a IgM esteve depositada com C3 e em um paciente a IgM foi depositada com IgA. Em 2 pacientes, a única imunoglobulina depositada foi a IgA, juntamente com a deposição de C3. O padrão de “full house” foi observado em 5 pacientes.

ACOMPANHAMENTO

Vinte e quatro pacientes do grupo com imunoglobulina positiva foram perdidos no seguimento. Entre os 49 pacientes restantes, o período médio de seguimento foi de $76,7 \pm 52,0$ meses, e 14 pacientes (28,5%) evoluíram para a necessidade de terapia renal substitutiva, enquanto 35 pacientes acabaram tendo creatinina sérica média de $1,5 \pm 1,1$ mg/dL.

No grupo positivo para C3, 4 pacientes foram perdidos no seguimento e os 5 pacientes restantes foram seguidos por uma média de $29,2 \pm 30,8$ meses. Quatro (80%) desses 5 pacientes necessitaram de terapia renal substitutiva o paciente restante terminou com nível de creatinina sérica de 1,5 mg/dL.

TABELA 4 ACHADOS DA MICROSCOPIA ÓPTICA

Achados	Imunoglobulina positivo (n = 73)	C3 positivo (n = 9)	IF negativo (n = 10)	Valor de p
Crescentes, n (%)	17 (24,6)	3 (33,3)	3 (30,0)	0,74
Glomérulos escleróticos, n (%)	7 (9,5)	1 (11,1)	1 (10,0)	0,98
Atrofia tubular/fibrose intersticial, n (%)	48 (65,7)	8 (88,8)	8 (80,0)	0,27
Envolvimento vascular, n (%)	27 (37,0)	3 (33,3)	8 (80,0)	0,03

TABLE 5 DEPOSIÇÃO DE COMPLEMENTO E IMUNOGLOBULINA NO GRUPO POSITIVO PARA IMUNOGLOBULINA

Deposição	n = 73
IgG, n (%)	6 (8,2)
IgG + IgM, n (%)	18 (24,7)
IgG + IgA, n (%)	4 (5,5)
IgG + IgM + IgA, n (%)	3 (4,1)
IgG + C3, n (%)	12 (16,5)
IgM, n (%)	3 (4,1)
IgM + IgA, n (%)	1 (1,4)
IgM + C3, n (%)	19 (26)
IgA + C3, n (%)	2 (2,7)
Padrão full-house, n (%)	5 (6,8)

Apenas um paciente entre 10 do grupo negativo em IF foi perdido para o seguimento. O tempo médio de seguimento do grupo foi de $53,4 \pm 45,5$ meses e 4 pacientes (44,4%) evoluíram necessitando de terapia renal substitutiva, enquanto o nível médio de creatinina sérica final entre os 5 restantes foi de $1,6 \pm 0,9$ mg/dL.

DISCUSSÃO

Ao longo do período analisado de 14 anos, 100 pacientes foram diagnosticados com GNMP não relacionada ao lúpus, e 92 preencheram os critérios de análise. O teste de imunofluorescência revelou que a grande maioria (79,3%) dos pacientes com GNMP em nossa amostra apresentou deposição de imunoglobulina, enquanto que 9,7% apresentaram deposição de C3 sem imunoglobulina, e 10,8% não apresentaram deposição de imunoglobulinas ou complementos. A infecção, principalmente pelo HCV, foi a doença associada mais prevalente em todos os grupos, enquanto a esquistossomose foi a segunda mais prevalente no grupo de imunoglobulina positiva.

Surpreendentemente, apesar da pequena amostra de grupo positivo para C3 sobre a imunoglobulina positiva, as infecções associadas ao diagnóstico de GNMP foram distribuídas proporcionalmente. Podemos especular que, nesses pacientes, as infecções poderiam ter provocado a desregulação da cascata do complemento, que é conhecida como base da patogênese da glomerulopatia C3. Caso contrário, como esperado, a doença autoimune estava ausente do grupo C3 positivo. Há escassos dados bibliográficos sobre análise de pacientes com GNMP segundo a nova classificação. Woo *et al.*¹³ descreveram GNMP mediada

por complemento em 2 pacientes (4,3%) e GNMP mediada por imunidade em 39 pacientes (95,7%) dos 44 diagnosticados com GNMP, desfecho não distante dos nossos resultados, que mostram uma predominância do grupo com complexos imunes.

Considerando a GNMP associada ao HCV, um estudo italiano¹⁴ mostrou uma associação de 20%, enquanto na nossa amostra foi de 15%. A crioglobulinemia esteve presente em 54,5% dos nossos pacientes com HCV positivo, enquanto na literatura há relatos de 77,7% de incidência.¹⁵ Crioglobulinemia com HCV negativo e sem qualquer outra doença sistêmica além da GNMP foi encontrado em apenas um paciente em nossa casuística.

Considerando a doença autoimune, encontramos associação com GNMP em 8 dos 92 pacientes avaliados. Sete estavam no grupo positivo para imunoglobulina e 5 deles apresentaram um padrão de imunofluorescência tipo lúpus (“full house”) testado negativamente para anticorpos de lúpus e sem manifestações clínicas de lúpus. Zand *et al.* encontrou associação com doenças autoimunes além do lúpus em 17 (5,5%) pacientes entre os 308 com diagnóstico de GNMP, sendo a mais comum a artrite reumatóide e a síndrome de Sjögren.¹⁶

A GNMP se associa ao mieloma múltiplo, ao linfoma e à leucemia, além de outras paraproteinemias raras.¹⁷ Na nossa amostra, 4 pacientes também foram diagnosticados com leucemia, linfoma ou mieloma: 3 no grupo de imunoglobulina positiva e 1 no grupo positivo de C3. Larsen *et al.*¹⁸ descreveram a GNMP relacionada a pacientes com disproteinemia com depósitos negativos de imunoglobulina monoclonal que foram descobertos somente após a realização da imunofluorescência em tecidos preparados na parafina, fixados em formalina após tratamento com protease. Assim, eles apontam para a possibilidade de diagnóstico errado nos casos classificados como GNMP por imunofluorescência sem imunoglobulina.

Em relação aos dados clínicos e laboratoriais, não houve diferença entre os três grupos, indicando que apenas a IF é capaz de diferenciar os grupos. Os dados de microscopia óptica entre os três grupos mostraram apenas diferença em relação ao envolvimento vascular, onde o grupo IF negativo apresentou maior incidência do que o outro. A GNMP com IF negativa, embora não reportado nos sistemas originais de classificação, compreende 10,8% dos nossos pacientes, e deve ser visto como um grupo no qual o processo

de reparação da microangiopatia trombótica (MAT) está envolvido, além de outras causas.⁶ No entanto, em nossos pacientes não encontramos sinal algum de MAT atual, embora associações com doença sistêmica (infecção, disproteinemia e doença autoimune) estivessem presentes em 60% delas.

O número de pacientes com crescente glomerular foi semelhante em todos os grupos, com comprometimento geral inferior a 10% dos glomérulos. Na IF, observamos que em pacientes com HCV a IgM predominou. Em relação à microscopia eletrônica, a nova classificação deve ser realizada no grupo C3 positivo, mas não foi realizada por dificuldades próprias de nosso serviço. A etiologia idiopática que poderia ser aceita no grupo positivo para imunoglobulina correspondia a 49,3% da casuística, não sabemos se a microscopia eletrônica poderia ajudar a encontrar a etiologia nesses casos.

A progressão para DRT no seguimento foi maior no grupo positivo para C3 em relação a grupos de imunoglobulina positiva ou IF negativa (80%, 28,5% e 44,4%, respectivamente). Narqund *et al.*¹⁹ caracterizaram 51 indivíduos com GNMP com complemento predominante e 20 com GNMP com predominância de imunoglobulina apresentaram DRT e morte; em 14 pacientes (27,4%) houve GNMP com complemento predominante, e em 6 pacientes (30%) houve GNMP com imunoglobulina predominante durante o seguimento com mediana de 2 anos. Estudo comparando DDD e DRT com glomerulonefrite com C3 ocorreu em 47% da DDD e 23% da glomerulonefrite com C3 no seguimento médio de 28 meses.²⁰

CONCLUSÃO

Nossos dados correlacionam-se com a nova classificação proposta por Sethi *et al.*⁵ em 83,4% dos casos. Somente 11 pacientes que foram diagnosticados com doença infecciosa ou autoimune ou gamopatia, não estavam no grupo de imunoglobulina. No entanto, as formas primárias (idiopáticas) estavam presentes neste estudo, seguindo as diretrizes da nova classificação. As únicas diferenças clínicas, laboratoriais e histológicas entre os grupos tiveram o maior envolvimento vascular no grupo IF negativa e pior sobrevida renal no grupo C3.

REFERÊNCIAS

1. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão Jr JE, Alves MAR, Carvalho MF, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 3098–3105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl237>
2. Sethi S. Etiology-Based Diagnostic Approach to Proliferative Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(4): 561–566. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.11.019>
3. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A and Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int.* 2006; 69: 504–511. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000084>
4. Schena FP and Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis, dense deposit disease, and cryoglobulinemic glomerulonephritis. In: Jurgen Floege, Richard J. Johnson, John Feehally, editors. *Comprehensive clinical nephrology.* 3rd ed. Philadelphia, PA: MOSBY; 2010. p. 260-69.
5. Sethi S and Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis – A New look at an Old Entity. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1119–1131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1108178>
6. Mansani N, Jhaveri KD and Fishbane S. Update on Membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9: 600–608.
7. Fervenza FC, Sethi S and Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 4288–4294. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs288>
8. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013; 84(6):1079-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.377>
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NE, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271–1277. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780251101>
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 64: 2677-2686.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130(6): 461–470. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>
12. James PA, Oparil S, Carter BL. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2013; 18: E1- E14.
13. Woo SA, Young Ju H, Hyo Kwon S, Lee JH, Jeong Choi S, Cheol Han D, et al. Reanalysis of membranoproliferative glomerulonephritis patients according to the new classification: a multicenter study. *Kidney Res Clin Pract.* 2014; 33(4):187-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.krcp.2014.07.006>
14. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transpl.* 1998; 13: 1991–1997.
15. Rikako Hiramatsu R, Hoshino J, Suwabe T, Sumida K, Mise K, Hiramatsu R, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and circulating Cryoglobulins. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18: 88–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-013-0810-z>
16. Zand L, Fervenza FC, Nasr SH and Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. *J Nephrol.* 2014; 27: 165–171. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-014-0049-0>
17. Cambier JF and Ronco P. Onco-Nephrology: Glomerular Diseases with Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1701–1712. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03770412>
18. Larsen CP, Messias NC, Walker PD, Fidler ME, Cornell LD, Hernandez LH, et al. *Kidney Int.* 2015; 88(4): 867-73.
19. Nargund P, Kambham N, Metha K, Lafayette RA. Clinicopathological features of membranoproliferative glomerulonephritis under a new classification. *Clin Nephrol.* 2015; 84: 323-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CN108619>
20. Medjeral-Thomas N, O'Shaughnessy MM, O'Regan JÁ, Traynor C, Flanagan M, Wong L, Teoh CW, Awan A, et al. C3 Glomerulopathy: Clinicopathologic Features and Predictors of Outcome. *Clin J Am Soc.* 2014; 9: 46-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04700513>