




# Glomerulosclerose nodular idiopática e diagnóstico diferencial

## Idiopathic nodular glomerulosclerosis and differential diagnosis


### Autores

Sergio Raúl Alvizures Solares<sup>1,2</sup> 

Héctor Raúl Ibarra-Sifuentes<sup>1,2,\*</sup> 

María Guadalupe Ramírez  
Ramírez<sup>1,2</sup> 

Giovanna Yazmin Arteaga  
Muller<sup>1,2</sup> 

Jesús Cruz Valdez<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario, Departamento de Medicina Interna, Monterrey, México.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario, Servicios Clínicos Nefrología, Monterrey, México.

### RESUMO

**Introdução:** A glomerulosclerose nodular idiopática (GNI) tem um padrão histológico glomerular vasculopático. **Apresentação do caso:** Os autores apresentam o caso de uma mulher latino-americana, de 44 anos, fumante, com hipertensão e doença arterial periférica; com síndrome nefrótica por 2 semanas. Ela foi diagnosticada com GNI por biópsia renal percutânea, que mostrou expansão generalizada da matriz mesangial nodular, com acentuação de coloração linear na membrana basal glomerular e tubular para imunoglobulina G (IgG) e albumina à imunofluorescência. **Conclusões:** A GNI é uma doença rara, com mau prognóstico renal, e com necessidade de uma ampla abordagem diagnóstica. Demonstramos aqui a importância de se analisar todos os detalhes em conjunto para realizar um diagnóstico definitivo.

**Palavras-chave:** Nefropatias Diabéticas; Biópsia; Hipertensão; Tabagismo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Idiopathic nodular glomerulosclerosis (ING) is a condition that has a vasculopathic glomerular histological pattern. **Case presentation:** The authors present the case of a 44-year-old Hispanic smoker female with hypertension and peripheral arterial disease who presented nephrotic syndrome for 2 weeks. The patient was diagnosed with ING by percutaneous renal biopsy results, which showed global nodular mesangial matrix expansion, with linear staining accentuation of glomerular and tubular basement membrane for Immunoglobulin G (IgG) and albumin on immunofluorescence. **Conclusions:** ING is a rare disease with a poor renal prognosis and wide diagnostic approach; we highlight the importance of analyzing every piece of detail together to reach a definitive diagnosis.

**Keywords:** Diabetic Nephropathies; Biopsy; Hypertension; Tobacco Use Disorder .

### INTRODUÇÃO

A Glomerulosclerose Nodular Idiopática (GNI) possui um padrão histológico glomerular vasculopático raro, que representa 0,45% de todas as biópsias em casuísticas de grande porte<sup>1</sup>. Alpers e Biava foram os primeiros a relatar essa nova entidade e, um ano depois, Herzenberg et al. adotaram a terminologia “GNI”.

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 44 anos de idade, fumante (25 maços/ano), com hipertensão e doença arterial periférica diagnosticada há 2 e 1 ano, respectivamente.

Apresentou astenia, náusea e vômito nas duas semanas anteriores. O exame físico apresentou nada digno de nota, exceto pressão arterial de 140/70 mmHg, índice de massa corporal de 22,1 kg/m<sup>2</sup> e palidez. Os achados laboratoriais relevantes foram hemoglobina de 7 gr/dL, creatinina de 4 mg/dL, albumina 3,5 gr/dL, sódio 128 mEq/L, potássio 4,5 mEq/L, hipercolesterolemia 244 mg/dL (valor de referência > 200 mg/dL) e proteinúria de 7,4 gramas em 24 horas. Anticorpos antinucleares, anticorpos anti-membrana basal glomerular, anticorpos citoplasmáticos antineutrófilo, vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B e C, todos com resultado negativo.

Submetido em: 14/01/2020.

Aprovado em: 10/06/2020.

### Correspondência para:

Héctor Raúl Ibarra-Sifuentes  
E-mail: hector.ibarrasf@uanl.edu.mx

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0229>

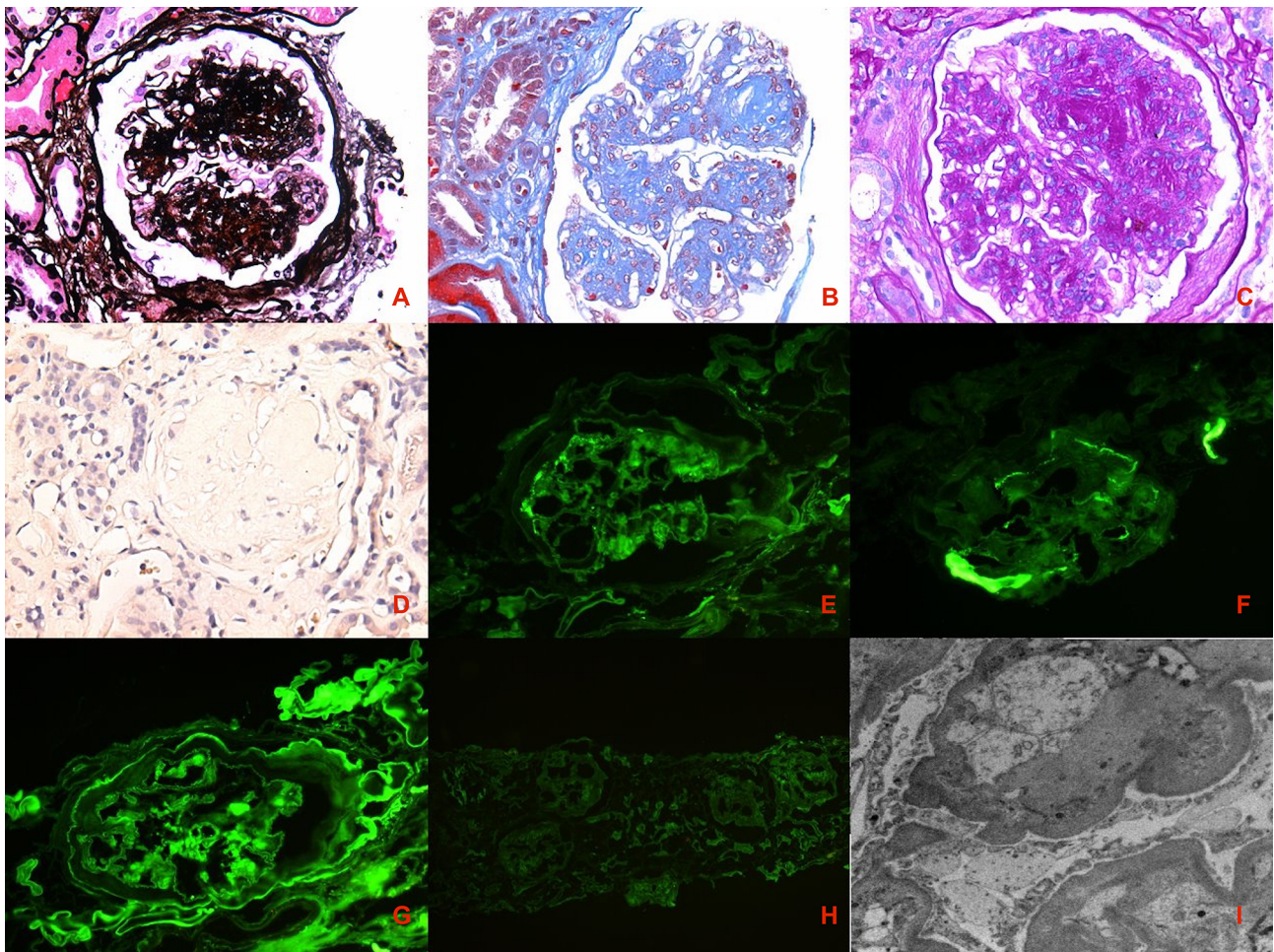


O ultrassom renal mostrou rins de tamanho normal sem obstrução. A biópsia renal percutânea (Figura 1) demonstrou 27 glomerúlos, dos quais 23 estavam completamente esclerosados, com expansão extensa da matriz mesangial nodular, corada em azul com o tricrômico de Masson e vermelho Congo negativo à microscopia óptica (MO). Segundo a imunofluorescência (IF), não havia depósitos imunes, exceto pela acentuação linear da coloração da Membrana Basal Glomerular (MBG) e Membrana Basal Tubular (MBT) para imunoglobulina G e albumina. Pela microscopia eletrônica (ME), a espessura das membranas basais glomerulares estava aumentada, com áreas laminadas e recuperadas.

Houve > 50% de fibrose intersticial e atrofia tubular proporcional. As arteríolas mostraram hialinose moderada e as artérias interlobulares tinham discreto espessamento da média. Diagnosticamos GNI através da análise dos dados da anamnese, exame físico, achados laboratoriais e histológicos.

## DISCUSSÃO

A patogênese do GNI tem sido associada ao tabagismo prolongado e hipertensão não controlada<sup>1,2</sup>. Várias observações demonstraram uma superexpressão dos produtos finais da glicação avançada glomerular e seus receptores, sugerindo que esse sistema é ativado, causando a GNI<sup>3</sup>.



**Figura 1.** Achados histológicos de um paciente com glomerulosclerose nodular associada à hipertensão modificada pelo tabagismo. O painel A mostra a expansão da matriz mesangial positiva para coloração de prata com aparência nodular e MBG proeminente (coloração de Silver Jones, 40x). Os painéis B e C mostram expansão da matriz mesangial, com aparência nodular e MBG proeminente (coloração tricrômica de Masson e coloração por PAS, respectivamente, 40x). O painel D mostra coloração Congo Negativa 40x com birrefringência negativa (não mostrada). Os painéis E, F, G e H mostram acentuação linear das MBG e MBT (Imunofluorescência para Kappa, Lambda, IgG e albumina, respectivamente, 40x). A imagem do painel I, na microscopia eletrônica, mostra aumento do espessamento da MBG, média de 900 nm e apagamento difuso do processo podocitário. MBG: membrana basal glomerular; MBT: membrana basal tubular; IgG: Imunoglobulina G.

Provavelmente, essa entidade representa uma forma de glomerulosclerose hipertensiva, alterada por produtos derivados do fumo; assim, o termo adequado para essa condição seria Glomerulosclerose Nodular Associada à Hipertensão Modificada pelo Tabagismo (GNaHMT).

A GNaHMT geralmente afeta principalmente homens mais velhos (68,2 anos) (78,2-80%, razão homem: mulher de 4:1), e a apresentação clínica remonta a insuficiência renal e proteinúria da faixa nefrótica em 82 e 69% dos casos, respectivamente<sup>1,4</sup>. Cerca de 96% dos pacientes há tinham hipertensão há 15 anos em média, 91% possuíam histórico de tabagismo com uso acumulado médio de 52,9 maços/ano e 90% tinham história de hipercolesterolemia<sup>1</sup>.

O diagnóstico diferencial das glomerulopatias nodulares é amplo, inclui glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), doença de deposição de imunoglobulina monoclonal, amiloidose, glomerulonefrite fibrilar e imunotactóide, doença do colágeno tipo III, macroangiopatia trombótica e condições hipóxicas ou isquêmicas crônicas<sup>1,4-6</sup> (Tabela 1); para distinguir entre estes, deve ser aplicada uma abordagem integrada, envolvendo história clínica, marcadores sorológicos e achados histológicos de MO, IF e ME.

GNaHMT difere da glomerulosclerose nodular diabética apenas no contexto clínico; além disso, GNaHMT se apresenta com doença vascular extrarenal grave<sup>1,7</sup>. A histologia da GNaHMT por MO mostra expansão difusa e extensa da matriz mesangial com formação nodular de esclerose focal e glomerulomegalia com aparência lobular<sup>1</sup>. Curiosamente, os nódulos mesangiais contêm espaços vasculares aumentados e revestidos de endotélio, sugerindo neovascularização<sup>1</sup>. Os túbulos não atróficos apresentam espessamento da membrana basal tubular (MBT), evocando alterações da glomerulosclerose diabética<sup>1</sup>. Arteriosclerose e arteriolosclerose com hialinose são achados proeminentes em todos os casos<sup>1</sup>. Por IF, não há depósitos imunológicos documentados, exceto pela acentuação linear na MBG e MBT para imunoglobulina G e albumina na metade dos casos<sup>1</sup>.

Por ME, todos os casos apresentam esclerose mesangial proeminente e espessamento da MBG, com média de  $926 \pm 46,5$  nm; com remoção do processo podocitário em 46% dos pacientes<sup>1</sup>.

No presente caso, a ausência de depósitos imunes por IF exclui GNMP e doença relacionada à disproteinemia; além disso, não há depósitos eletrodensos por ME, sugerindo diagnóstico de GNaHMT. Os autores revisaram a história clínica, e a paciente não teve diagnóstico de diabetes mellitus. Além disso, a tolerância à glicose oral e a hemoglobina glicosilada descartaram o diabetes mellitus. De acordo com critérios estabelecidos por Markowitz e cols.<sup>1</sup>, a GNaHMT foi diagnosticada pela ausência de evidência clínica de DM, pelo achado histológico de esclerose mesangial nodular e pela exclusão por IF e ME de glomerulonefrite membranoproliferativa crônica, microangiopatia trombótica crônica, amiloidose, doença de deposição de imunoglobulina monoclonal, glomerulonefrite fibrilar, e glomerulonefrite.

O tratamento consiste no controle agressivo da pressão arterial com bloqueadores da angiotensina II, da hiperlipidemia com estatinas e suspensão do tabagismo<sup>5</sup>. A abordagem contra os produtos finais da glicação avançada e seu receptor pode ser uma estratégia terapêutica para a prevenção da progressão.

Após o diagnóstico, a GNaHMT representa um prognóstico ruim para a função renal. Foi documentado que o tempo médio após a biópsia para atingir a Doença Renal em Estágio Final (DRT) é de 26 meses, e 23,5% necessitaram de terapia de substituição renal em uma média de 8,7 meses<sup>1</sup>. Os fatores de risco para DRT são: continuação do tabagismo (p 0,0165), não uso de bloqueadores da angiotensina II (p 0,0007), atrofia tubular avançada, fibrose intersticial (p. 0517) e arteriosclerose avançada (p 0,0096)<sup>1</sup>. Por outro lado, pacientes com creatinina sérica inicial <3,0 mg/dL apresentaram menor taxa de progressão para DRT com uso de bloqueadores da angiotensina II (p 0,0126), e pacientes que pararam ou nunca fumaram não desenvolveram DRT<sup>1</sup>.

GNaHMT ou GNI é uma doença rara, que representa uma ampla abordagem diagnóstica, enfatizamos a importância de se analisar todos os detalhes em conjunto para realizar um diagnóstico definitivo.

**TABELA 1.** DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA GLOMERULOSCLEROSE NODULAR.

Doença	Clínica	MO	IF	ME
Nefropatia diabética avançada	DM (+).	Espessamento MBG e MBT, expansão mesangial, nódulos não isométricos de Kimmelstiel-Wilson, hialinose de arteríolas aferentes e eferentes.	Acentuação linear negativa para MBG e MBT para IgG e albumina.	Aumento da celularidade e da matriz mesangial, espessamento difuso da MBG e MBT, apagamento difuso dos processos podocitários.
Glomerulonefrite membranoproliferativa	Etiologia-dependente.	Proliferação endocapilar, acentuação lobular, espessamento difuso da MBG com contorno duplo.	MBG difusa e granular e coloração mesangial da IgG (policlonal ou monoclonal); dominante ou somente C3.	Depósitos granulares mesangiais e subendoteliais.
GNI ou GNaHMT	Tabagismo e hipertensão, história (-) para diabetes.	Expansão da matriz mesangial com aparência nodular, espessamento da MBG, hialinose arteriolar e glomerulomegalia.	Acentuação linear negativa da MBG e MBT para IgG e albumina.	Aumento na matriz mesangial, espessamento da MBG, apagamento variável dos processos podocitários, ausência de depósitos eletrodensos.
Amiloidose	Etiologia-dependente.	Material acelular, amorfo, rosa-pálido no mesângio, MBG, interstício e artérias. Birrefringência positiva para vermelho Congo e verde maçã.	Coloração monoclonal restrita da cadeia leve.	Fibrilas retas, com orientação aleatória, sem ramificações (8–12 nm em diâmetro) e apagamento dos processos podocitários.
Glomerulonefrite fibrilar	Etiologia desconhecida.	Aparência nodular e membranoproliferativa. Negativa para vermelho Congo.	Coloração policlonal IgG (IgG4) e C3.	Fibrilas retas, com orientação aleatória, sem ramificações (8–12 nm em diâmetro) no mesângio e MBG.
Glomerulonefrite Imunotactóide	Doença de Paraproteinemia ou linfoproliferativa.	Aparência nodular e membranoproliferativa. Negativa para vermelho Congo.	IgG monoclonal com coloração de cadeia leve kappa ou lambda.	Depósitos microtubulares e mesangiais na MBG em arranjos paralelos (>30 nm em diâmetro).
Doença de deposição de imunoglobulina monoclonal	Paraproteína no sangue e/ou na urina.	Expansão mesangial com aparência nodular.	Coloração monoclonal de cadeias leves e/ou pesadas no mesângio, MBT e MBG.	Depósitos de aparência finamente granulares ou salpicada na porção exterior da MBT e parte interna da MBG.
Glomerulopatia do Colágeno Tipo III	Peptídeo III do pró-colágeno no terminal-N presente no sangue e na urina.	Pode ser hiper celular.	Negativo.	Fibras curvas com periodicidade de 60 nm.
Glomerulopatia de fibronectina	História familiar.	Depósitos mesangiais PAS-positivos.	Negativo, exceto pela coloração da fibronectina.	Maciços depósitos eletrodensos na matriz mesangial.
Condições isquêmicas ou cianóticas crônicas	Etiologia-dependente.	Espessamento mesangial centrolobular, depósitos de padrão hialínico em mosaico, lesões mesangiolíticas, depósitos hialinos nas arteríolas e microaneurismas nos glomérulos.	Negativo	Depósitos eletrodensos mesangiais e intramembranosos.

MO: Microscopia Óptica; IF: Imunofluorescência; ME: Microscopia Eletrônica; DM: Diabetes Mellitus; MBG: Membrana Basal Glomerular; MBT: Membrana Basal Tubular; GNI: Glomerulosclerose Nodular Idiopática; GNaHMT: Glomerulosclerose Nodular associada à Hipertensão Modificada pelo Tabagismo; IgG: Imunoglobulina G; C3: Complemento C3; PAS: Ácido Periódico de Schiff; IgM: Imunoglobulina M.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a realização, leitura e aprovação do manuscrito.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm conflito de interesses a divulgar.

## REFERÊNCIAS

1. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'Agati VD. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum Pathol* [Internet]. 2002 Aug; 33(8):826-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12203216>
2. Nasr SH, D'Agati VD. Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Jul; 18(7):2032-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568019>
3. Nakamura N, Taguchi K, Miyazono Y, Uemura K, Koike K, Kurokawa Y, et al. AGES-RAGE overexpression in a patient with smoking-related idiopathic nodular glomerulosclerosis. *CEN Case Rep*. 2017 Nov;7(1):48-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13730-017-0290-1>
4. Kuppachi S, Idris N, Chander PN, Yoo J. Idiopathic nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive smoker--case report and review of literature. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2006 Dec; 21(12):3571-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954177>
5. Baradhi KM, Abuelo JG, Stillman IE. The case: diabetic nephropathy in a nondiabetic smoker?. *Kidney Int* [Internet]. 2012 Nov; 82(10):1141-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128123>
6. Balafa O, Liapis G, Pavlakou P, Baltatzis G, Kalaitzidis R, Elisaf M. "Diabetic nephropathy" in a non-diabetic patient. *Pathol Res Pract*. 2016 Dec;212(12):1199-201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2016.09.018>
7. Araújo LS, Queiroz AA, Monteiro MLR, Silva CA, Pereira LHM, Cintra MMM, et al. Nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive, dyslipidemic, smoker patient: a case report. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2016 Dec; 38(4):473-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28001175>