

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) colapsante associada ao parvovírus B19: Relato de caso

Collapsing variant of focal segmental glomerulosclerosis by parvovirus B19: Case report

Autores

Geraldo Rubens Ramos de Freitas¹

Marcel Rodrigues Gurgel Praxedes¹

Denise Malheiros²

Leonardo Testagrossa¹

Cristiane Bitencourt Dias¹

Viktoria Woronik²

¹ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

² Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Data de submissão: 01/11/2013.

Data de aprovação: 27/03/2014.

Correspondência para:

Geraldo Rubens Ramos de Freitas.
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255, 7º andar, sala 7115. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-900.
E-mail: geraldorrfreitas@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20150017

RESUMO

Objetivo: Descrever quadro clínico-laboratorial de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) subtipo colapsante em associação com infecção por parvovírus B19 (PVB19). **Relato do caso:** Paciente feminino, 37 anos, parda, iniciou quadro de faringoalgia e febre aferida com melhora parcial após penicilina. Com uma semana, observou redução de débito urinário e edema de membros inferiores. Tabagista, com histórico familiar e pessoal negativos para hipertensão, diabetes ou nefropatias. À admissão, apresentava-se com oligúria, hipertensão e edema, associados à anemia microcítica e hipocrômica hipoproliferativa, proteinúria nefrótica, hematúria microscópica e alteração da função renal. A investigação reumatológica e sorologias para hepatites e HIV foram negativas. Ultrassonografia de rins e vias urinárias sem alterações. PCR foi positivo para PVB19 em aspirado de medula óssea e sangue. A biópsia renal conclusiva de GESF subtipo colapsante. Ocorreu remissão espontânea com duas semanas do quadro. Em retorno ambulatorial, o PCR em sangue periférico foi negativo para PVB19, sugerindo associação de GESF colapsante a fase aguda ou reativação da infecção viral. **Conclusão:** Este relato registra a associação temporal entre GESF colapsante e viremia pelo PVB19, seja por infecção aguda ou reativação de infecção latente. A associação GESF colapsante e PVB19 é descrita na literatura, com demonstração da presença do vírus em tecido renal, porém, a real relação do vírus na patogênese dessa glomerulopatia permanece indefinida.

Palavras-chave: glomeruloesclerose segmentar e focal; parvovirus B19 humano; síndrome nefrótica.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and laboratory profile of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) of the collapsing subtype in association with infection by parvovirus B19 (PVB19). **Case report:** Female patient, 37 years old, mulatto, developed pharyngalgia and fever with partial improvement after penicillin. After one week we observed reduced urinary output and lower limb edema. Smoker, family and personal history negative for hypertension, diabetes or kidney disease. Patient presented with oliguria, hypertension and edema, also hypochromic microcytic hypoproliferative anemia, nephritic range proteinuria, microscopic hematuria and renal dysfunction. All rheumatologic investigation, HIV and hepatitis serology were negative. Unremarkable renal ultrasound. PCR positive for PVB19 in bone marrow aspirate and blood and renal biopsy conclusive of collapsing FSGS subtype. Spontaneous remission occurred within two weeks of the profile. The blood PVB19 PCR was repeated within a month and resulted negative. This finding demonstrated PVB19 acute infection or viral reactivation in association with collapsing FSGS. **Conclusion:** There is demonstrated the temporal association of PVB19 viremia and collapsing FSGS, due primary infection or viral reactivation. The association of collapsing FSGS and PVB19 is described in the literature, demonstrating virus presence in kidney tissue, but the real relationship of virus in the pathogenesis of this glomerulopathy remains unclear.

Keywords: glomerulosclerosis, focal segmental; nephrotic syndrome; parvovirus B19, human.

INTRODUÇÃO

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) forma colapsante (GC) caracteriza-se por colapso de alças capilares de forma segmentar ou global, enrugamento e retração da membrana basal glomerular e marcada hipertrofia e hiperplasia de podócitos.¹ Alterações tubulo-intersticiais podem ocorrer como dilatação e degeneração tubular, necrose epitelial, além de fibrose e edema intersticial.¹⁻³

A descrição clássica de GC associa-se fortemente à infecção pelo HIV, conhecida como nefropatia do HIV (HIVAN). São descritas, ainda, formas idiopáticas e genéticas de GC, além de formas secundárias ao uso de elevadas doses de pamidronato, interferon-alfa e infecções por citomegalovírus e parvovírus B19 (PVB19), entre outras.^{1,2}

Na GC, o podócito demonstra perda de expressão de sinaptopodina, podocalixina e WT-1. Com isso, adquire características ausentes em podócitos maduros como a capacidade de proliferação, resultando em hiperplasia e hipertrofia podocitária. Ocorre, também, perda da estrutura do citoesqueleto podocitário por redução de produção de proteínas estruturais como de actina e perda da adesão dos podócitos à membrana basal.^{4,5}

O fator inicial para alterações da diferenciação e estrutura podocitária permanecem desconhecidos. A predisposição genética, exposição a substâncias e agentes infecciosos podem ter interrelação complexa para desencadear a cascata de eventos que culminam na GC.

O PVB19 é um vírus com cadeia única de DNA, e de distribuição mundial. Em estudo na cidade de São Paulo, a prevalência de IgG positiva para PVB19 entre adultos chegou a 72% na faixa etária entre 31 e 40 anos.⁶

A primeira avaliação da associação de PVB19 e GC foi publicada em 2000, com a hipótese de que infecções crônicas desse vírus, que ocorreriam em 13% dos casos, seriam responsáveis pela lesão renal.⁷ Esses autores encontraram, por meio de PCR em histologia renal, grande prevalência de DNA do PVB19 em GC, GESF não colapsante e em glomerulopatia membranosa (GNM) e de lesões mínimas (GLM), sugerindo ser o rim um reservatório viral, e o PVB19 poderia estar relacionado a diferentes glomerulopatias.⁷ No ano seguinte, Moudgil *et al.*⁸ publicaram resultados de pesquisa por PCR de PVB19 em tecido renal e sangue de pacientes com GC,

GESF não colapsante, HIVAN e controles, havendo maior porcentagem do achado desse vírus tanto em histologia renal quanto no sangue, nos pacientes com GC.

A escassa literatura sobre associação de GC e PVB19 motivou relato deste caso.

RELATO DO CASO

Paciente feminino, 37 anos, parda, casada, doméstica, natural de Milagres-BA, procedente de São Paulo-SP, procurou outro serviço por quadro de faringoalergia e febre, sendo medicada com penicilina benzatina, evoluindo com melhora parcial. Após uma semana, refere redução de débito urinário e edema simétrico de membros inferiores, motivando atendimento nefrológico. Paciente tabagista, sem histórico de hipertensão, diabetes ou outras doenças. Tinha histórico familiar positivo para hipertensão e negativo para diabetes e nefropatias.

Exame físico: pressão arterial 100 x 60 mmHg, sem lesões de pele ou alterações articulares, edema simétrico de membros inferiores+/4+, aparelhos cardiovascular, respiratório e abdome sem alterações.

Exames iniciais: Urina 1 hemácias 36/campo, leucócitos 45/campo, proteinúria 6,24 g/dia; creatinina 4,27 mg/dL, ureia 107 mg/dL, hemoglobina 11,6 g/dL, albumina 2,1 g/dL, colesterol total 190 mg/dL, triglicérides 142 mg/dL, C3 81 mg/dL, C4 14 mg/dL (detalhes na Tabela 1). Posteriormente, sorologia para citomegalovírus (CMV) IgG positivo e, FAN, fator reumatoide, ANCA, ASLO, bem como sorologias para CMV IgM, hepatite B, hepatite C e HIV negativos. Não foi realizada sorologia para parvovírus B19, indisponível no serviço neste período. Ultrassonografia de rins e vias urinárias mostrava rins de dimensões preservadas e aumento difuso de ecogenicidade do parênquima bilateral.

À admissão, foi realizada biópsia renal seguida do início de corticoterapia com pulso de metilprednisolona 1 g/dia por 3 dias, do 4º ao 6º dia após início do quadro nefrológico.

A biópsia renal foi realizada no terceiro dia de internação e apresentava 20 glomérulos, dois deles com hiperplasia podocitária e colapso segmentar de alças capilares; os demais glomérulos apresentavam-se com estrutura geral preservada, celularidade normal, capilares com luz patente, membrana basal sem alterações e cápsulas de Bowman íntegras. Túbulos dilatados com epitélio regenerativo, presença de

TABELA 1 EXAMES LABORATORIAIS E PESO

	Referências	1º Dia	3º Dia	4º Dia	5º Dia	6º Dia	8º Dia	10º Dia	16º Dia	33º Dia
Exames séricos										
Creatinina (mg/dL)	0,5-0,9	1,2	3,3	4,27	4,04	3,89	2,5	1,32	0,84	0,76
TFG (ml/min/1,73 m ²)	> 60	51	16	12	12	13	22	45	76	86
Ureia (mg/dL)	10-50	---	---	107	105	124	117	73	40	35
Potássio (mEq/L)	3,5-5	---	---	4,6	5,2	5,7	5,5	4,6	4,1	4
Sódio (mEq/L)	135-145	---	---	138	140	138	140	139	138	143
BIC (mmol/L)	23-27	---	---	19,8	21,8	19,9	23,6	33,2	30,4	29,3
Albumina g/dL	3,4-4,8	---	---	---	2,1	---	---	---	3,5	3,8
Colesterol (mg/dL)	< 200	---	---	---	190	---	---	---	251	264
Triglicérides (mg/dL)	< 150	---	---	---	142	---	---	---	252	205
LDL (mg/dL)	< 160	---	---	---	105	---	---	---	90	93
ALT (U/L)	< 31	---	---	---	55	---	---	---	---	33
AST (U/L)	< 31	---	---	---	33	---	---	---	---	20
C3 (mg/dL)	90-180	---	---	---	81	---	---	97	103	99
C4 (mg/dL)	10-40	---	---	---	14	---	---	16	17,2	15,1
Hemoglobina (g/dL)	12-16	---	---	11,6	11,5	12	11,4	13,4	13,3	13
VCM (fL)	80-100	---	---	87,3	88,3	87,2	87,9	88,6	89,9	91,2
CHCM (g/dL)	32-37	---	---	34,4	34	35,1	34,2	34,4	33,9	34
Leucócitos (mil/mm ³)	4-11	---	---	8,8	5,41	10,44	10,18	11,29	15,54	12,07
Plaquetas (mil/mm ³)	140-450	---	---	292	288	319	270	286	325	213
Reticulócitos (mil/mm ³)	27-134	---	---	---	23	---	---	---	---	---
DHL (U/L)	240-480	---	---	---	728	---	---	---	---	---
Haptoglobina (mg/dL)	30-200	---	---	---	186	---	---	---	---	---
Pesquisa de esquizócitos	Neg	---	---	---	Neg	---	---	---	---	---
Bilirrubinas totais (mg/dL)	0,2-1,0	---	---	---	0,17	---	---	---	---	---
Coombs direto	NR	---	---	---	NR	---	---	---	---	---
Urina										
PTU 24h (g/dia)	< 0,15	---	---	---	---	---	6,24	---	1,82	0,66
PTU semiquantitativa	0	3+	2+	4+	---	---	---	3+	1+	0
Hematúria (cel/c)	3	36	36	10	---	---	---	2	1	0
Leucócitos (cel/c)	10	45	27	20	---	---	---	6	10	0
Protcrea (g/g)	< 0,15	---	---	5	---	---	---	---	0,75	0,18
Peso (Kg)	---	---	---	---	---	58,3	58,3	59,1	58	---

TFG: Taxa de filtração glomerular calculada pela fórmula MDRD simplificada; DHL: Desidrogenase láctica; PTU: Proteinúria; cel/c: Células por campo; Protcrea: Relação protina/creatinina em amostra isolada de urina; NR: Não reagente; Neg: Negativo; BIC: Bicarbonato.

dilatações císticas, arteríolas com hialinização de parede e interstício com fibrose focal de 10% da amostra (Figura 1). Imunofluorescência com nove glomérulos com depósitos mesangiais de IgM (1+/3+) e C3 (1+/3+), com distribuição segmentar e focal. À microscopia eletrônica, havia edema e hipertrofia de células podocitárias, pedicelos com desabamento global ao longo da membrana basal glomerular, alguns segmentos com alças glomerulares obliteradas por colabamento das paredes, células tubulares com alterações isquêmicas e decapitação citoplasmática

apical (Figuras 2 e 3). Não foram observadas partículas virais, depósitos fibrilares ou eletrodensos. O diagnóstico final foi de GC e necrose tubular aguda focal.

A presença de quadro infeccioso de vias aéreas superiores, anemia e achado de GC à biópsia renal motivaram a pesquisa de PVB19 com PCR em aspirado de medula óssea e sangue periférico, realizados com 10 dias do início do quadro nefrológico, ambos positivos. Mielograma coletado em mesma época com hipocelularidade relativa granulocítica,

Figura 1. Microscopia óptica corada por PAS demonstrando segmento glomerular com colapso de alça circundado por proliferação de células epiteliais esboçando pseudocrescentes (HE 400x).

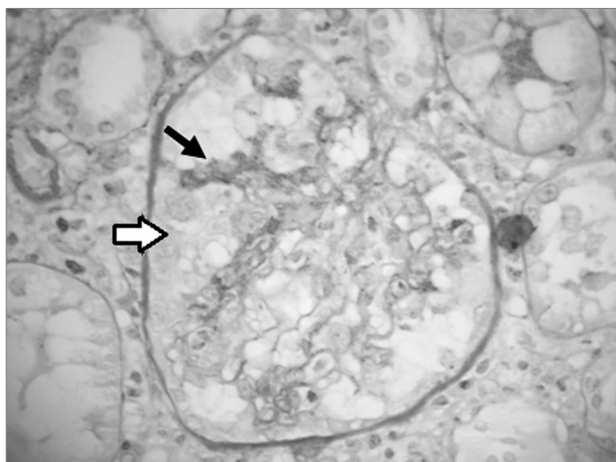
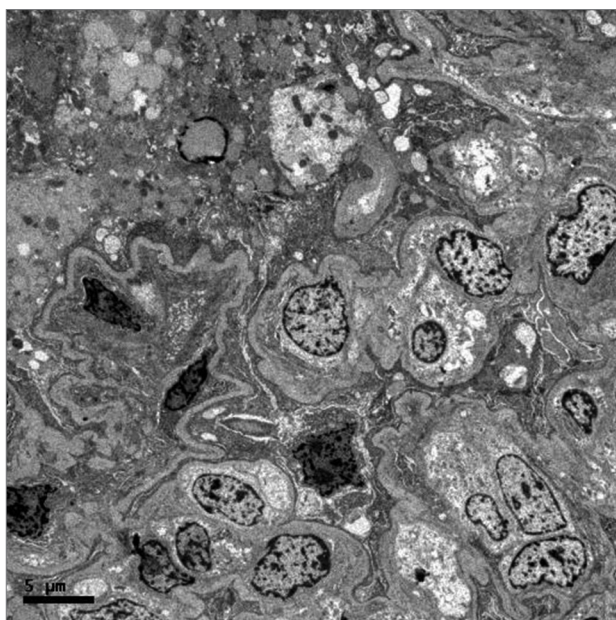


Figura 2. Microscopia eletrônica em baixa magnificação demonstrando capilares glomerulares colapsados e espaço extracapilar preenchido por podócitos com desabamento difuso dos pedicelos e grande vacuolização, além de hipertrofia viliforme citoplasmáticas (3000x).

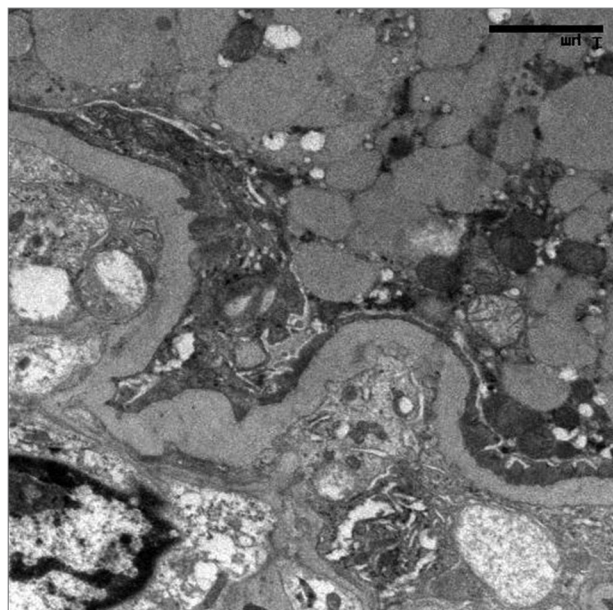


hipercelularidade relativa e escalonamento maturativo conservado de série vermelha e normocelularidade megacariocítica.

A paciente evoluiu com rápida melhora de função renal e redução de proteinúria. No 5º dia pós-corticoterapia, apresentava creatinina 1,32 mg/dL e proteinúria 600 mg/dia, urina sem hematúria, recebendo alta com prednisona 1 mg/Kg/dia para seguimento ambulatorial.

Em retorno ambulatorial com 1 mês, paciente mantinha remissão de síndrome nefrótica, sem edema, hipertensão ou proteinúria. Ao receber o resultado dos PCRs para PVB19 coletados, iniciado

Figura 3. Microscopia eletrônica em maior magnificação para demonstrar maiores detalhes das lesões descritas na foto anterior (12000x).



rápido desmame de corticoterapia. Realizado novo PCR qualitativo para PVB19 em sangue, que resultou negativo.

DISCUSSÃO

A infecção por PVB19 tem espectro de apresentações variável, passando por infecções assintomáticas, quadros inespecíficos e sintomas de vias aéreas superiores, eritema infeccioso, poliartralgia com ou sem artrite, crise de anemia aplásica, e em gestantes hidropsia fetal e óbito intrauterino.⁹

Várias doenças têm demonstrado relação cronológica com infecção pelo PVB19, mas sem relação causal estabelecida. Dentre as doenças nefrológicas que têm possível relação com PVB19, incluem-se glomerulonefrite difusa aguda, GC, GESF outros subtipos, microangiopatia trombótica e disfunção crônica de enxerto renal.⁹

Este caso demonstra associação temporal entre a apresentação de GC e infecção pelo PVB19 confirmada com o PCR em medula óssea e sangue. Na literatura, a associação entre GC e infecção pelo PVB19 foi registrada inicialmente nos trabalhos de Tanawattanacharoen *et al.*⁷ e Moudgil *et al.*⁸

Em 2000, Tanawattanacharoen *et al.*⁷ avaliaram 44 biópsias renais, 10 de GC, 10 de GESF de outros subtipos, 10 de GNM, 10 de GLM e 4 de nefrectomia por neoplasia, com PCR para PVB19 positivo no tecido renal em 90%, 80%, 60%, 50% e 50%,

respectivamente ($p = 0,05$), sugerindo associação de GC e outras nefropatias com a infecção pelo PVB19. No ano seguinte, Moudgil *et al.*⁸ avaliaram 96 biopsias renais, sendo 23 de GC, 19 de HIVAN, 27 de GESF de outros subtipos e 27 controles sem glomerulopatia, encontrando positividade do PCR para PVB19 no tecido renal em 78%, 16%, 22% e 25%, respectivamente ($p < 0,01$). Realizaram ainda PCR em sangue periférico dos pacientes disponíveis; 8 com GC, 22 com HIVAN, 133 controles saudáveis e 50 controles com doenças não nefrológicas, com positividade em 87%, 13%, 3% e 4%, respectivamente ($p < 0,001$). Ao correlacionar os resultados de PCR positivos em fragmento renal e sérico, houve concordância destes em todos os casos de GESF colapsante idiopática, o que não ocorreu para os outros avaliados.

Esses estudos^{7,8} e relatos de caso¹⁰ demonstram a presença concomitante de GESF colapsante e infecção pelo PVB19 documentada em material de biópsia renal e/ou sangue periférico, registrando a associação deste agente com a doença; no entanto, a definição da relação causal e possíveis mecanismos fisiopatológicos da lesão permanecem indeterminados. No caso aqui relatado, não foi possível a realização de PCR no material de biópsia renal, no entanto, como demonstrado por Tanawattanacharoen *et al.*,⁷ o PCR sérico positivo tem grande correlação com a pesquisa positiva no fragmento renal.

No estudo de Tanawattanacharoen *et al.*,⁷ foram realizadas 17 pesquisas de PVB19 na biópsia renal por meio de hibridização *in situ*, 8 casos com GC e 9 casos de GESF de outros subtipos, não sendo encontrado, em nenhum dos casos, evidência de DNA do PVB19 nos tecidos de biópsia renal.

Por outro lado, no trabalho de Moudgil *et al.*⁸ foi realizada hibridização *in situ* em 26 casos com 13 positivos, destes 5 com GC, 4 com GESF de outros subtipos, 3 com HIVAN e 1 controle. Nos casos de GC e HIVAN, encontrado material viral em 9 no epitélio vísceral, 8 em epitélio parietal e 7 em células tubulares. Nos casos de GC e HIVAN, todas as células epiteliais viscerais com material viral apresentavam alterações morfológicas e as células tubulares acometidas tinham em sua maioria estrutura preservada. Todos os casos com PCR viral negativos na biópsia também apresentaram hibridização *in situ* negativa.

A correlação temporal entre esta glomerulopatia e a infecção pelo PVB19 parece bem demonstrada,

mas a sua real participação neste processo permanece desconhecida.

Com relação à evolução, os pacientes com GC apresentam proteinúria nefrótica com maior frequência de síndrome nefrótica e valores mais elevados de creatinina ao diagnóstico. Os estudos demonstram rápida evolução desses pacientes para doença renal terminal, podendo ocorrer em até 100% dos pacientes em 3 anos.¹¹ No entanto, pacientes com GC associada a infecções, a mais comumente descrita pelo HIV, podem ter evoluções menos graves, desde que a infecção seja controlada, havendo inclusive relatos de remissão completa.¹²⁻¹⁴ Há, ainda, relato de casos de GC associadas a outras infecções com resolução após tratamento da doença associada.¹⁵

No caso, apesar da suspeita de associação do quadro de GC com a infecção pelo PVB19, os resultados do PCR em sangue e medula óssea não estavam disponíveis durante internação e foram visualizados apenas em retorno ambulatorial. Assim, a escolha por pulsoterapia seguida de corticoterapia não foram baseadas nestes achados. Ao contrário, a demonstração desta associação determinou rápido desmame de corticoterapia ambulatorial. No entanto, não há definição da conduta frente a esta associação, já que se trata de assunto pouco estudado e os mecanismos etiopatológicos permanecem mal definidos, talvez ação viral direta, justificando uso de imunoglobulina,⁹ talvez modulação de imunidade, justificando imunossupressão.

Acreditamos que em alguns pacientes talvez exista um gatilho infeccioso para os casos da GESF colapsante inicialmente tidos como idiopática, podendo o PVB19 ser um dos agentes associados. Apesar desta possível associação, as implicações desta infecção no prognóstico e tratamento da doença permanecem sem definição.

REFERÊNCIAS

- Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri A, Appel GB. Collapsing glomerulopathy. *Semin Nephrol* 2003;23:209-18. PMID: 12704581 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/snep.2003.50019>
- Albaqumi M, Barisoni L. Current views on collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1276-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007080926>
- D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.024>
- Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:529-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04121206>

5. Barisoni L, Kopp JB. Modulation of podocyte phenotype in collapsing glomerulopathies. *Microsc Res Tech* 2002;57:254-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.10084>
6. Huatuco EM, Durigon EL, Lebrun FL, Passos SD, Gazeta RE, Azevedo Neto RS, et al. Seroprevalence of human parvovirus B19 in a suburban population in São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica* 2008;42:443-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102008000300008>
7. Tanawattanacharoen S, Falk RJ, Jennette JC, Kopp JB. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1166-74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70055-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70055-2)
8. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, Wei L, Nurmamet A, Cohen AH, et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001;59:2126-33. PMID: 11380814 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00727.x>
9. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:S47-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01060307>
10. Sanchez C, Fenves A, Schwartz J. Focal segmental glomerulosclerosis and parvovirus B19. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012;25:20-2.
11. Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis* 1999;33:652-7. PMID: 10196005 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70215-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70215-5)
12. Viani RM, Dankner WM, Muelenaer PA, Spector SA. Resolution of HIV-associated nephrotic syndrome with highly active antiretroviral therapy delivered by gastrostomy tube. *Pediatrics* 1999;104:1394-6. PMID: 10585995 DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.104.6.1394>
13. Brook MG, Miller RF. HIV associated nephropathy: a treatable condition. *Sex Transm Infect* 2001;77:97-100. PMID: 11287685 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.77.2.97>
14. Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;352:783-4. PMID: 9737285 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)24037-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)24037-2)
15. Rodrigues CE, Sette LH, Torritani J, Malheiros DM, Titan SM, Barros RT, et al. Tuberculosis-associated collapsing glomerulopathy: remission after treatment. *Ren Fail* 2010;32:143-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08860220903368567>