

Relato de Caso - Nefropatia de IgA associada ao ANCA com evolução favorável

Case report - IgA nephropathy ANCA positive with favorable outcome

Autores

Flávia Lara Barcelos¹
Tânia Maria de Souza
Fontes¹

¹ Unidade de Nefrologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

RESUMO

Introdução: Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) comumente estão relacionados a glomerulonefrites rapidamente progressivas (GnRP) com padrão pauci-imune. Apesar disso, a literatura mostra uma incidência além da esperada de ANCA nas GnRP por imunocomplexos. A nefropatia por imunoglobulina A (NIgA) crescêntica é uma das GnRP que pode se associar ao ANCA. **Objetivo:** Relatar caso de NIgA com sinais clínicos de mau prognóstico associado ao ANCA com evolução favorável após imunossupressão. **Método:** Foi relatado caso de paciente com 38 anos com quadro de hipertensão arterial (HAS), insuficiência renal (CKD-EPI- 37 ml/min/1,73 m²), proteinúria subnefrótica e hematuria. Nos antecedentes pessoais, relatava epistaxes ocasionais, rinosinusite e episódio de artrite com remissão espontânea. Durante a investigação diagnóstica, foram detectados ANCA positivo 1/160 e anti-PR3, porém, com biópsia renal compatível com NIgA com 38% de crescentes na amostra. Foi realizado diagnóstico de NIgA associada ao ANCA, sendo indicado tratamento imunossupressor por seis meses com corticoterapia (pulsoterapia com metilprednisolona 1 g por 3 dias, seguido de prednisona 1 mg/kg/dia) e ciclofosfamida (500 mg com aumento crescente da dose até 750 mg/m²). Paciente evoluiu com recuperação da função renal, além da redução da proteinúria e da titulação de ANCA. **Conclusão:** A importância da identificação dessa sobreposição está no comportamento agressivo dessa doença caracterizada pela presença de crescentes, atrofia tubular e disfunção renal que podem regredir com início precoce da imunossupressão.

Palavras-chave: anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; glomerulonefrite por IgA; imunoglobulina a; insuficiência renal.

ABSTRACT

Introduction: The antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) is usually associated with pauci-immune crescentic glomerulonephritis (CrGN). However, the literature shows an incidence unexpectedly high of ANCA in immunocomplex CrNP. The crescent IgA nephropathy is one of CrGN that associated with ANCA. **Objective:** To relate an IgA nephropathy ANCA positive and sign of worse prognosis that improved with immunosuppression. **Method:** 38-year-old patient with arterial hypertension, renal impairment (CKD-EPI 37 ml/min/1,73 m²), non-nephrotic proteinuria and hematuria. He related occasionally epistaxis, rhinosinusitis and one arthritis episode that spontaneously resolved. During investigation, the ANCA titres were 1/160 and anti-PR3 was positive, however renal biopsy showed IgA nephropathy with 38% of crescents. Regarding IgA nephropathy ANCA positive as the main diagnosis, immunosuppression therapy with corticoids (1g IV methylprednisone for 3 days followed by 1 mg/kg/day prednisone) for 6 months and cyclophosphamide (500 mg initially then raise the dose until reach 750 m²). The patient improved renal function and reduced the proteinuria and ANCA titulation. **Conclusion:** The role of the association between IgA nephropathy and ANCA is its aggressive manifestation characterized by the presence of crescents, tubular atrophy and renal dysfunction, which may regress with early onset of immunosuppression treatment.

Keywords: antibodies, antineutrophil cytoplasmic; glomerulonephritis, IgA; immunoglobulin a; renal insufficiency.

Data de submissão: 22/10/2014.

Data de aprovação: 04/12/2014.

Correspondência para:

Flávia Lara Barcelos.
Hospital de Base do Distrito Federal.
SHIS quadra 101 bloco B - Área
Especial, Brasília, DF, Brasil.
CEP: 71330150.
E-mail: flbarcelos@terra.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20150063

INTRODUÇÃO

A presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) está relacionada a glomerulonefrites necrosantes e crescênticas pauci-ímmunes, cuja evolução é rápida e agressiva.¹ Seus padrões de imunofluorescência (IMF) perinuclear (*p*-ANCA) e citoplasmático (*c*-ANCA) correspondem, respectivamente, à identificação de anticorpos contra mieloperoxidase (MPO) e proteinase 3 (PR3) detectados por técnica de ELISA. Além dessa apresentação clássica, a participação do ANCA entre glomerulonefrites mediadas por imunocomplexos está alcançando destaque.² A sobreposição da forma crescêntica da nefropatia por imunoglobulina A (NlgA) e o ANCA é um exemplo.³⁻⁶ Sua incidência, em série retrospectiva de 2250 biópsias de rins nativos, foi de 0,2%.³ Neste artigo, é descrito um caso de sobreposição de NlgA com ANCA positivo com evolução favorável após imunossupressão.

RELATO DO CASO

Paciente com 38 anos, sexo masculino, branco, foi admitido com quadro de febre há 30 dias, dor torácica ventilatório-dependente, tosse, diurese espumosa e hipertensão arterial (150/92 mmHg). Negava expectoração, hemoptise, dispneia, edema de membros inferiores e outros sintomas urinários. Relatava nos antecedentes pessoais: rinossinusite alérgica há dez anos, úlcera de nasal com epistaxes recorrentes há um ano e episódio de artralgia em joelho esquerdo com acometimento somatório de articulações interfalangeanas. Na admissão, apresentava hemoglobina (Hb) 13,1 g/dL, creatinina (Cr) 2,2 mg/dL e exame de urina rotina com pH 5,0; Hb 3+; Prot: 1+; leucócitos 8000 (Normal < 10000); hemácias 152.000 (Normal < 8000). Diante disso, foram solicitados proteinúria 24 horas (1044 mg/24h), velocidade de hemossedimentação (53 mm/H), complemento (C4-20 mg/dL, C3-140 mg/dL), sorologias para hepatite B, hepatite C, HIV e provas reumatológicas (FAN, anti-SM, anti-DNA, anticardiolipina) não reagentes. A pesquisa de ANCA por IMF foi positiva (1/160) com anti-PR3 positiva por ELISA. A tomografia de seios da face mostrou sinusopatia inflamatória, rinite, espessamento mucoso nos seios maxilares e septo nasal com esporão à esquerda. Já a tomografia de tórax não revelou alterações. A ecografia abdominal

identificou rins de aspecto normal e esteatose hepática.

Foi indicada a biópsia renal, cujos achados foram 13 glomérulos, 2 globalmente esclerosados, 5 com esclerose segmentar dos capilares, resquícius de proliferação celular, sinéquias à cápsula de Bowman e crescentes fibrocelulares. Os glomérulos remanescentes exibiam celularidade conservada e alças capilares periféricas de contornos regulares. Os túbulos possuíam focos irregulares de atrofia, circundados por fibrose intersticial discreta. Vasos arteriais estavam dentro dos limites da normalidade. Na IMF, havia depósitos granulares de distribuição difusa em mesângio com extensão para alças capilares de IgA (+/2+), C 3 (+), IgM traços, cadeias Kappa (+), cadeias lambda (+/++).

Em função desses achados, a patologia definiu o quadro como NlgA com padrão de glomerulonefrites (Gn) proliferativa endocapilar com crescentes fibrocelulares (5/13), esclerose glomerular global (2/13) e atrofia tubular multifocal com fibrose intersticial discreta. Perante os achados histológicos de NlgA com 38% crescentes, escore de Oxford M0, E1, S1, T1, da positividade para ANCA e anti-PR3 e do rastreamento infeccioso negativo, foi iniciado tratamento com antiproteinúricos e pulsoterapia com metilprednisolona (1 g/3 dias seguido de prednisona 1 mg/kg/dia) e ciclofosfomida (500 mg com aumento crescente da dose até 750 mg/m² com dose acumulada 5 g/6 meses) sob a suspeição de NlgA associada ao ANCA.

O paciente evoluiu com desaparecimento da úlcera nasal, melhora progressiva dos sintomas sistêmicos, e queda das escórias nitrogenadas (Cr -1,1), da proteinúria (550 mg/24h) e da titulação do ANCA (1/160, 1/80, 1/40). Apresentou, como efeito colateral da imunossupressão, diabetes insulino-dependente com necessidade de redução da prednisona para 40 mg/dia.

Apesar dessa associação clássica entre GNRP pauci-ímmune e ANCA, 25% das GNRP mediadas por imunocomplexos apresentam ANCA positivo.² Neste relato, o paciente possuía sintomas sistêmicos, úlcera nasal, síndrome nefrítica e provas reagentes para ANCA e anti-PR3, porém, com uma biópsia renal compatível com NlgA com crescentes em 38% da amostra.

A NlgA é caracterizada pela presença de depósitos de IgA no mesângio com codominância de IgM, IgG

e C3.⁷ Sua forma crescêntica é definida pela presença de mais 50% crescentes na amostra e se caracteriza por um pior prognóstico. Estudos mostram que o tratamento imunossupressor nem sempre é efetivo na resolução dessas lesões inflamatórias que, em sua maioria, evoluem com fibrose intersticial e glomeroesclerose.^{8,9} Os achados histológicos relacionados ao pior prognóstico na NIgA são hiper celularidade mesangial (M), hiper celularidade endocapilar (E), glomerulosclerose segmentar (S) e atrofia tubular/fibrose intersticial (T).⁷ Os escores de M, S, T se correlacionaram com presença de proteinúria, HAS, disfunção renal no momento da biópsia e se mostraram capazes de prever desfecho renal independente de variáveis clínicas. Além disso, existem evidências que o escore E identifica aqueles com maior responsividade à terapia imunossupressora.^{10,11} Os achados clínicos de disfunção renal, proteinúria e hipertensão arterial no diagnóstico implicam, também, em pior prognóstico.

Haas *et al.*³ realizaram estudo para estabelecer critérios histológicos para diferenciação entre as formas ANCA positivo e ANCA negativo da NIgA crescêntica. Foram comparadas seis biópsias da forma crescêntica da NIgA com ANCA positivo e anti-MP3 e/ou anti-PR3 positivo com oito biópsias da forma clássica. As seis biópsias do grupo ANCA positivo apresentavam crescentes celulares em 50% da amostra, depósitos granulares mesangiais difusos com pelo menos 1+ (escala 0-4+) de IgA na IMF sem acometimento das alças dos capilares glomerulares e confirmados pela microscopia eletrônica. Havia codominância de depósitos de C3, IgM, e/ou IgG, mas com predomínio de IgA em todos os casos. Outra particularidade foi a escassez de hiper celularidade mesangial e endocapilar no grupo ANCA positivo.

Bantis *et al.*⁴ também estudaram os padrões histológicos e de resposta terapêutica desses dois tipos de lesão. Nesse estudo, eles avaliaram os pacientes com mais de 10% de crescentes na biópsia renal presentes numa base de dados 393 casos de NIgA. O grupo ANCA positivo (n = 8) caracterizou-se por depósitos mesangiais de IgA 1-2+ (1+,50%; 2+,50%), maior porcentagem de crescentes, maior grau de atrofia tubular, menor índice de celularidade glomerular e ausência de depósitos de IgA nas alças capilares. O grupo controle ANCA negativo (n = 26) teve padrão semelhante quanto à presença de

depósitos mesangiais (+,52%; 2+,40%; 3+,8%), maior grau hiper celularidade mesangial e 42% tinham depósitos nos capilares glomerulares.⁴ Estes depósitos podem estar presentes em 1/3 dos casos de NIgA.¹⁰ Eles se correlacionam à atividade da doença indicada pela hiper celularidade mesangial e endocapilar e alguns estudos associam-se à presença de crescentes na amostra.¹⁰ Apesar disso, o grupo ANCA positivo, que foi caracterizado pela ausência de depósitos, apresentou uma maior porcentagem de crescentes. Outro achado do estudo foi a melhor resposta ao tratamento imunossupressor no grupo ANCA positivo.⁴ A apresentação clínica da sobreposição NIgA com ANCA positivo encontrada em ambos os estudos foi astenia, hemoptise, artralgias e insuficiência renal.^{3,4}

O paciente desse relato apresentava mais de 10% de crescentes, achados na microscopia de luz e de IMF semelhantes ao documentado na literatura associado a fatores clínicos de mau prognóstico. Diante disso, optou-se pelo início da imunossupressão.

Este relato se assemelhou tanto na forma da apresentação clínica quanto no padrão histológico e de resposta à terapia imunossupressora da NIgA associada ao ANCA descritos na literatura. A pulsoterapia com metilprednisolona convertida para prednisona e ciclofosfamida mensal resultou na melhora da função renal, na queda da proteinúria e da titulação do ANCA. O mecanismo fisiopatogênico envolvido nessa sobreposição não está esclarecido. Poderia ser apenas uma associação ao acaso de uma vasculite sobreposta a um quadro de NIgA incipiente. No entanto, existem outras teorias nas quais o ANCA atuaria de forma sinérgica aos imunocomplexos no desencadeamento da GNRP e que o estado inflamatório da NIgA poderia corroborar para surgimento do ANCA e conseqüente agravamento do dano glomerular.³ No entanto, são necessários mais estudos para esclarecimento do real papel do ANCA nas glomerulonefrites por imunocomplexos.

A importância da identificação dessa sobreposição está no comportamento agressivo dessa doença, caracterizada pela presença de crescente atrofia tubular e disfunção renal, que podem regredir com início precoce da imunossupressão. Neste contexto, a pesquisa rotineira do ANCA - IMF e ELISA - nas formas crescênticas e necrosantes tem sido recomendada por alguns pesquisadores na prática clínica.³

REFERÊNCIAS

1. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:314-22.
2. Lim LC, Taylor JG 3rd, Schmitz JL, Folds JD, Wilkman AS, Falk RJ, et al. Diagnostic usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibody serology. Comparative evaluation of commercial indirect fluorescent antibody kits and enzyme immunoassay kits. *Am J Clin Pathol* 1999;111:363-9.
3. Haas M, Jafri J, Bartosh SM, Karp SL, Adler SG, Meehan SM. ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:709-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2000.17615>
4. Bantis C, Stangou M, Schlaugat C, Alexopoulos E, Pantzaki A, Memmos D, et al. Is presence of ANCA in crescentic IgA nephropathy a coincidence or novel clinical entity? A case series. *Am J Kidney Dis* 2010;55:259-68. PMID: 20042261 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.031>
5. Allmaras E, Nowack R, Andrassy K, Waldherr R, van der Woude F, Ritz E. Rapidly progressive IgA nephropathy with anti-myeloperoxidase antibodies benefits from immunosuppression. *Clin Nephrol* 1997;48:269-73.
6. Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol* 2013;8:139-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132453>
7. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45. PMID: 19571791 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.243>
8. Roccatello D, Ferro M, Coppo R, Giraudo G, Quattrocchio G, Piccoli G. Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2054-9.
9. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2118-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012101017>
10. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:445-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2014.92>
11. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al.; VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.63>