



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Relato de caso

Nefropatia por IgA em paciente portadora de lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso e revisão de literatura



Leonardo Sales da Silva, Bruna Laiza Fontes Almeida, Ana Karla Guedes de Melo, Danielle Christine Soares Egypto de Brito, Alessandra Sousa Braz e Eútilia Andrade Medeiros Freire*

Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 1 de agosto de 2014

Aceito em 19 de outubro de 2014

On-line em 19 de dezembro de 2014

Palavras chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Nefropatia por IgA

Glomerulonefrite

R E S U M O

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica que tem como uma das manifestações mais marcantes a nefrite. Apesar de poder coexistir com outras doenças autoimunes e determinar a predisposição a diversas complicações infecciosas, o LES raramente é descrito em associação a nefropatias de etiologia não lúpica. Relatamos o caso da rara associação entre LES e nefropatia por IgA (NigA) primária, a glomerulopatia primária mais frequente na população mundial. A paciente foi diagnosticada com LES pela ocorrência de eritema malar, alopecia, derrame pleural, proteinúria, pancitopenia, FAN 1:1.280 padrão nuclear pontilhado fino e anticardiolipina IgM 280 U/mL. A biópsia renal revelou hiperplasticidade mesangial com depósitos isolados de IgA, compatível com NigA primária. Foi tratada com antimalárico, prednisona e inibidor da enzima conversora de angiotensina e apresentou boa evolução. Por consistirem em doenças relativamente frequentes, a coexistência de LES e NigA pode ser de fato um achado incomum por motivos desconhecidos ou uma condição subdiagnosticada. Este relato atenta para a importância da distinção entre a atividade de doença renal do LES e nefropatias não lúpicas, em especial a NigA, definição que tem implicações importantes sobre o prognóstico renal e regimes terapêuticos a serem adotados em curto e longo prazo.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

IgA nephropathy in systemic lupus erythematosus patients: case report and literature review

A B S T R A C T

Systemic erythematosus lupus (SLE) is a multisystemic autoimmune disease which has nephritis as one of the most striking manifestations. Although it can coexist with other autoimmune diseases, and determine the predisposition to various infectious complications, SLE is rarely described in association with non-lupus nephropathies etiologies. We

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

IgA nephropathy

Glomerulonephritis

* Autor para correspondência.

E-mail: eutiliafreire@hotmail.com (E.A.M. Freire).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.011>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

report the rare association of SLE and primary IgA nephropathy (IgAN), the most frequent primary glomerulopathy in the world population. The patient was diagnosed with SLE due to the occurrence of malar rash, alopecia, pleural effusion, proteinuria, ANA 1: 1,280, nuclear fine speckled pattern, and anticardiolipin IgM and 280 U/mL. Renal biopsy revealed mesangial hypercellularity with isolated IgA deposits, consistent with primary IgAN. It was treated with antimalarial drug, prednisone and inhibitor of angiotensin converting enzyme, showing good progress. Since they are relatively common diseases, the coexistence of SLE and IgAN may in fact be an uncommon finding for unknown reasons or an underdiagnosed condition. This report focus on the importance of the distinction between the activity of renal disease in SLE and non-SLE nephropathy, especially IgAN, a definition that has important implications on renal prognosis and therapeutic regimens to be adopted in the short and long term.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica do tecido conjuntivo marcada por uma série de distúrbios imunológicos que resultam na deflagração de lesão inflamatória em diversos tecidos orgânicos. A nefrite lúpica (NL) é a manifestação visceral mais comum do LES, diagnosticada em 37% a 45% dos pacientes em algum momento do curso da doença na população brasileira.^{1,2} A descrição de nefrite de outras etiologias em pacientes com diagnóstico de LES, no entanto, é um achado incomum.³ A nefropatia por IgA (NIGa), apesar de constituir a causa mais comum de glomerulopatia na população geral,⁴ raramente se associa com o LES.⁵⁻¹⁰ Relatamos um caso da rara coexistência de NIGa em paciente portadora de LES.

Relato de caso

Paciente de 41 anos, feminina, queixando-se de edema generalizado há seis meses, associado a poliartalgias, febre intermitente, alopecia, perda ponderal de 7 kg e lesão ulcerada em perna direita. Ao exame apresentava-se hipocorada, com edema periorbitário bilateral, eritema malar, murmúrio vesicular reduzido à direita, edema de membros inferiores (2+/4+) e pioderma gangrenoso em terço médio da perna direita, associado a empastamento da panturrilha direita. Avaliação complementar indicava hemoglobina de 8,9 g/dL, leucopenia, plaquetopenia leve, FAN 1:1.280 padrão nuclear pontilhado fino, CH50 de 88 U/mL, C3 de 46 mg/dL, C4 de 9 mg/dL, anti-dsDNA negativo, anticardiolipina IgM de 211 U/mL, proteinúria de 1.045 mg/24h, depuração de creatinina endógena de 162 mL/min, hematúria dismórfica e cilindros urinários granulosos. A tomografia computadorizada de tórax revelou derrame pleural bilateral, derrame pericárdico leve e ascite. A ultrassonografia com Doppler de membros inferiores descartou evento trombotico. Foi realizada biópsia renal, demonstrando 16 glomérulos intactos, com deposição granular mesangial de IgA, negatividade para outros depósitos imunes, e hiper celularidade mesangial (fig. 1). A paciente recebeu o diagnóstico de LES com NIGa associada, e foi iniciado tratamento com prednisona 60 mg/dia, hidroxiquina

400 mg/dia, enalapril 10 mg/dia e suplementação de cálcio e vitamina D e antibioticoterapia para lesão cutânea. Após instituição do tratamento, a paciente apresentou melhora do quadro articular, cutâneo, hematológico e renal, obtendo condições de alta hospitalar.

Discussão

O LES é uma doença marcada pela heterogeneidade de fenótipos clínicos e curso imprevisível.^{1,2} Tais propriedades fazem com que a caracterização da doença, o reconhecimento de suas complicações e a detecção de condições superpostas sejam um desafio constante na rotina dos serviços de reumatologia. A apresentação clínica clássica da NL é de proteinúria persistente e/ou cilindros celulares ou sedimento urinário ativo, isto é, cinco ou mais hemácias ou leucócitos por campo

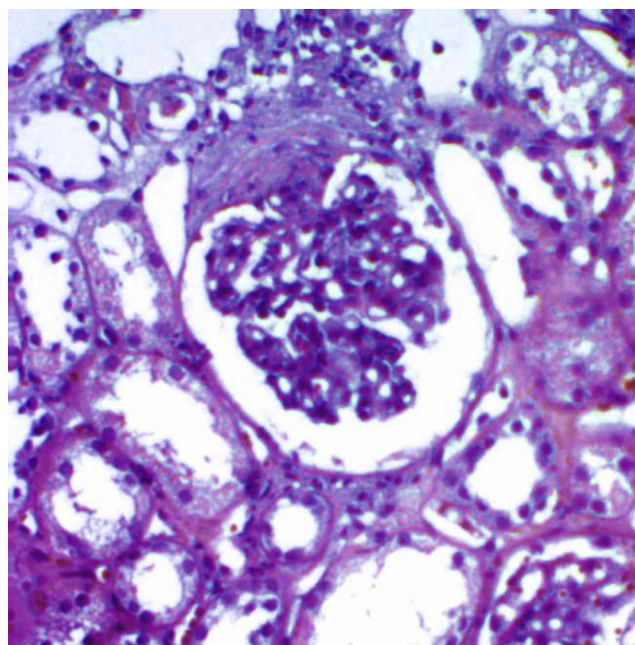


Figura 1 – Microscopia óptica de espécime obtido por biópsia renal que revela expansão mesangial e hiper celularidade (HE, 200 ×).

de grande aumento. Dados laboratoriais podem apontar para atividade do LES e da NL, especificamente, como títulos elevados de anti-dsDNA e consumo do complemento.¹¹

A NIgA, por outro lado, se manifesta por hematúria microscópica persistente ou macroscópica esporádica, com exacerbações deflagradas por estresse inflamatório. Proteinúria e outros achados podem ou não estar presentes e os níveis séricos do complemento estão caracteristicamente normais.¹²

Pela relativa frequência de ambas as condições, a coexistência entre NIgA primária e LES pode se tratar de um achado ocasional. Tanto a NL quanto a NIgA são condições que se caracterizam por distúrbios da função imunológica, com presença de imunocomplexos e anticorpos anti-C1q circulantes, além de envolvimento de fatores de risco genéticos e ambientais.¹²⁻¹⁴ Ainda é incerto se a raridade da associação de LES com nefrites não lúpicas se dá por algum fator protetor apresentado por pacientes com LES ou se estamos diante de condições subdiagnosticadas.^{3,8,10} A coexistência de LES com NIgA foi descrita recentemente, com apenas oito casos publicados no mundo até o momento⁵⁻¹⁰ e este é o primeiro caso relatado no Brasil. Mac-Moune et al. relataram essa associação pela primeira vez em 1995,⁵ com três doentes que, assim como a aqui descrita, apresentavam lesão glomerular de curso indolente associada a quadros sistêmicos exuberantes. Curiosamente, Basile et al. e Kobak et al.^{6,10} descreveram pacientes que, além do diagnóstico de NIgA e LES, apresentavam tireoidite de Hashimoto, uma associação relativamente comum para o LES, mas que também raramente coexiste com NIgA.

A paciente descrita deu entrada em nosso serviço com um quadro multissistêmico sugestivo e perfil de anticorpos compatível com o diagnóstico de LES. A identificação de achados histopatológicos sugestivos de NIgA em paciente com LES foi, como na maioria dos casos, relatada na literatura,^{5,6,8,10} decorrente da feitura de biópsia renal indicada para classificação histológica de uma provável NL. Em duas ocasiões o diagnóstico de NIgA foi sugerido em pacientes fora de atividade do LES.^{7,9} Esse fato pode apontar para uma exacerbação da NIgA determinada pelo insulto inflamatório sistêmico, característica comum da doença,¹² neste caso provocado pelo LES. A maioria dos casos descritos revelava complemento normal, fator que favorece o diagnóstico de nefropatia por IgA. Em contraste, a paciente aqui descrita, bem como os publicados por Corrado et al. e Kobak et al.,^{8,10} apresentava consumo de complemento no momento do diagnóstico, possivelmente refletindo a atividade extrarrenal do lúpus, como a atividade hematológica aqui reportada. Outra característica frequente entre os casos descritos é o curso indolente da NIgA, com alterações do sedimento urinário, proteinúria variável e preservação da filtração glomerular. A terapia imunossupressora, quando feita, é indicada pela atividade extrarrenal do LES.^{5,6,8,10}

O exame histopatológico revelou hiperplasia mesangial e deposição glomerular de IgA, na ausência de outros depósitos imunes. Os achados imuno-histológicos da NIgA incluem depósitos mesangiais de IgA, C3 e, eventualmente, IgG e IgM em menor proporção.¹² Por outro lado, as alterações características da NL incluem lesões glomerulares, vasculares e túbulo-intersticiais com deposição de imunoglobulinas policlonais, predominantemente IgG, e das frações C1q, C3 e C4 do complemento.¹⁴ Embora a deposição mesangial de IgA possa

ser encarada como um subtipo histológico da NL, a ausência de depósitos de IgG, C1q, C3 e C4 não é um achado esperado na NL, é mais compatível com o diagnóstico de NIgA.^{5,6,12}

A distinção entre NIgA e NL em paciente com LES tem importantes implicações prognósticas e terapêuticas. As recomendações gerais para tratamento da NIgA são centradas no controle pressórico e na redução da proteinúria com anti-hipertensivos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reserva-se a imunossupressão para os casos de glomerulonefrite crescêntica, e corticoterapia por tempo limitado apenas em pacientes com proteinúria persistentemente acima de 1 g/24 horas mesmo após três-seis meses de terapia aprimorada.¹⁵ No tratamento da NL, por outro lado, além do controle da proteinúria e da pressão arterial, recomenda-se a terapia-base com antimalárico para todos os pacientes e protocolos específicos de imunossupressão de acordo com a classe histopatológica da doença.¹¹

Por fim, este relato chama atenção para a possibilidade de superposição de NIgA primária em pacientes com LES, associação que pode ser mais frequente do que é descrita na literatura e tem implicações diretas sobre o acompanhamento e o tratamento desses indivíduos em curto, médio e longo prazo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Bezerra EL, Vilar MJ, Barbosa OF, Santos SQ, Castro MA, Trindade MC, et al. Lupus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(6):339-42.
2. Borba EF, Araujo DB, Bonfá E, Shinjo SK. Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations. *Lupus.* 2013;22(6):744-9.
3. Anders H, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always 'lupus nephritis'. *Arthritis Research & Therapy.* 2013;15:108.
4. McGrogan A, Franssen CF, Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:414-30.
5. Mac-Moune LF, Li EK, Tang LN, Li PK, Lui SF, Lai KN. IgA nephropathy: a rare lesion in systemic lupus erythematosus. *Mod Pathol.* 1995;8:5-10.
6. Basile C, Semeraro A, Montanaro A, Giordano R, De Padova F, Marangi AL, et al. IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1891-2.
7. Fujikura E, Kimura T, Otaka A, Arima S, Satoh H, Itoh S, et al. IgA nephropathy in the patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 2002;11:3282-4.
8. Corrado A, Quarta L, Di Palma AM, Gesualdo L, Cantatore FP. IgA nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:467-9.
9. Horino T, Takao T, Terada Y. IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19:650-4.

10. Kobak S, Hudaverdi O, Keser G, Oksel F. Coexistence of systemic lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis, and IgA nephropathy in the same patient. *Mod Rheumatol*. 2011;21:89-91.
11. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(6):797-808.
12. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2088-97.
13. Gunnarsson I, Rönnelid J, Lundberg I, Jacobson SH. Occurrence of anti-C1q antibodies in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(11):2263-8.
14. Sinniah R, Feng PH. Lupus nephritis. Correlation between light, electron microscopic, and immunofluorescent findings and renal function. *Clinical Nephrology*. 1976;6(2):340-51.
15. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:320-7.