

## Nefropatia por IgA rapidamente progressiva: um relato de caso

### Rapidly progressive IgA nephropathy: a case report

DOI:10.34119/bjhrv5n2-044

Recebimento dos originais: 15/02/2022

Aceitação para publicação: 17/03/2022

#### **Gabriela Carboni**

Graduanda do curso de Medicina

Instituição: Universidade de Santa Cruz do Sul

Endereço: Avenida Independência, número 2293, Bairro Universitário. CEP : 96815-900  
Santa Cruz do Sul - RS / Brasil

E-mail: gabrielacarboni.rs@gmail.com

#### **Lucas Brum de Azambuja**

Graduando do curso de Medicina

Instituição: Universidade de Santa Cruz do Sul

Endereço: Avenida Independência, número 2293, Bairro Universitário. CEP: 96815-900  
Santa Cruz do Sul - RS / Brasil

E-mail: lucasbrum.a@hotmail.com

#### **Cynthia Caetano**

Doutora em Nefrologia.

Instituição: Universidade de Santa Cruz do Sul

Endereço: Avenida Independência, número 2293, Bairro Universitário. CEP: 96815-900  
Santa Cruz do Sul - RS / Brasil

E-mail: cynthiac.nefro@gmail.com

#### **RESUMO**

A Nefropatia por IgA (NIgA) é a glomerulonefrite mais comum no mundo, sendo caracterizada pela produção de imunoglobulina A (IgA) deficiente em galactose e seu depósito na matriz mesangial glomerular. O relato de caso aborda a relevância da pesquisa de glomerulonefrite mesmo em pacientes adulto-jovens com sinais iniciais inespecíficos de edema e hipertensão arterial sistêmica.

**Palavras-chave:** glomerulonefrite por IGA, nefropatia, imunoglobulina A.

#### **ABSTRACT**

IgA Nephropathy (NIgA) is the most common glomerulonephritis in the world, and is characterized by the production of galactose-deficient immunoglobulin A (IgA) and its deposition in the glomerular mesangial matrix. The case report addresses the relevance of glomerulonephritis research even in adult-young patients with nonspecific initial signs of edema and hypertension.

**Keywords :** IGA glomerulonephritis, nephropathy, immunoglobulin A.

## 1 INTRODUÇÃO

A nefropatia por IgA (NIgA) é uma glomerulonefrite (GN) caracterizada pela produção de imunoglobulina A (IgA) deficiente em galactose e seu depósito na matriz mesangial glomerular. Sua apresentação pode ser como glomerulonefrite primária, como parte da síndrome de púrpura de Honoch- Schoenlein ou secundária a uma série de condições extrarrenais. A apresentação de GN rapidamente progressiva acomete menos de 10% dos casos.

## 2 OBJETIVO

Diante do estudo do caso, tem-se como objetivo a atualização de conhecimento sobre os mecanismos de instalação do quadro de nefropatia pro IgA e sua apresentação clínica. Além disso, relata-se uma forma de menor ocorrência da patologia, sendo essa uma apresentação de rápida progressão.

## 3 CASO CLÍNICO

O caso diz respeito à paciente do sexo feminino, branca, 30 anos, procurou atendimento médico com sintomas edema generalizado e detecção de picos hipertensivos durante consultas de rotina. Ausência de artralguas e lesões de pele. Antecedentes familiares de anemia hemolítica (irmã). Em sua primeira consulta a mesma já apresentava perda de função renal e proteinúria patológica. Estava fazendo uso de alopurinol 300 mg/dia e enalapril 5 mg/dia. Além disso, realizara um ultrassom renal, onde não se observaram alterações morfológicas, rins de tamanho normal e boa definição córtico-medular. Seu estadiamento inicial da função renal foi realizado através da dosagem de creatinina sérica igual a 1,85 mg/dL, com taxa de filtração glomerular (TFG) de 34 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. No acompanhamento subsequente, a paciente realizou exames laboratoriais adicionais que mostraram sedimento urinário ativo, com hematúria microscópica (EQU com 15 hemácias/campo), dismorfismo eritrocitário positivo acima de 80% e relação proteinúria/creatininúria de 3,4 g estimada em 24 horas. Os exames para detecção de fator antinuclear (FAN), ANTI-DNA, antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentaram o resultado não reagente. Já em relação ao hemograma, não foram encontradas alterações importantes como anemia ou leucopenia. A avaliação dos componentes do complemento C3 e C4 mostrou-se adequada, assim como os valores de glicose, cálcio, potássio e fósforo séricos. As apresentações mais importantes estabeleceram-se no declínio do valor de albumina (2,97 g/dL) e na elevação do colesterol total (256 mg/dL) e da hemossedimentação (73 mm/h).

A TFG foi constantemente monitorada por meio de equações que estimam o ritmo de filtração glomerular utilizando as concentrações de creatinina sérica. Este cálculo pode ser realizado por meio da equação de Cockcroft-Gault ou pela equação CKD/EPI, por exemplo. A primeira é realizada da seguinte forma:  $(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / (72 \times \text{creatinina}) \times 0,85$  (se mulher). Contudo, a segunda equação é mais precisa e completa. Desta forma, ela apresenta 8 variações de acordo com a etnia, o sexo e a creatinina sérica que fora dosada. Para o caso em estudo, utilizar-se-á, com vista nos valores de creatinina persistentes acima de 0,7 mg/dL, a seguinte equação:  $144 \times (\text{Scr}/0,7) - 1,209 \times (0,993) \text{ idade}$ . Por conseguinte, a evolução dos exames evidenciam a dosagem de creatinina de 2,51 mg/dL, resultando em uma TFG de 24,83 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Finalmente, após a evolução dos exames laboratoriais, foi indicada a biópsia renal para que o diagnóstico fosse confirmado e para que fosse avaliado o prognóstico da patologia. Os resultados desta serão cuidadosamente relatados ao decorrer do relato.

#### 4 NEFROPATIA POR IGA

A Nefropatia por IgA (NIgA) é a glomerulonefrite mais comum no mundo. Sua epidemiologia revela a existência de uma prevalência nos casos de homens - 1,24:1 no Brasil - e de caucasianos e orientais, sendo rara em indivíduos da raça negra. A patologia pode ser classificada como primária, prevalente, e como secundária. Além disso, seu padrão de progressão pode se apresentar como lento ou rápido, o qual é encontrado em menos de 10% dos casos.

Os episódios de hematúria (micro e macroscópica) precedidos por uma infecção do trato respiratório superior, hipertensão e proteinúria são os achados clínicos mais característicos da NIgA. Por conseguinte, a histopatologia é caracterizada pela expansão da matriz e da celularidade mesangial junto a infiltração de células mononucleadas. Observam-se também depósitos de padrão granular difuso de IgA, de IgG e de C3 nos glomérulos. Os depósitos mesangiais de IgA contêm principalmente moléculas de IgA1 aberrantes, as quais são deficientes em galactose nos resíduos de O-glicano da região *hinge* (Gd-IgA1). Este é um achado central característico da patologia, porém a NIgA é resultado de um processo *multihit*, que inclui: (1) A produção anômala de Gd-IgA1; (2) A produção de anticorpos contra a Gd-IgA1; (3) A ligação de anticorpos IgG e IgA específicos de glicano contra Gd-IgA1, formando os complexos imunes; (4) A deposição de complexos imunes no mesangium glomerular que será o gatilho para a lesão renal. Este processo fundamental somado a demais fatores contribuirão para a progressão da doença com a manifestação da ativação do complemento; da

injúria podocítica; da ativação de espécies reativas de oxigênio, citocinas, quimiocinas e coagulação sanguínea; da infiltração de mastócitos e/ou linfócitos no interstício; e o aumento da fibrose no interstício.

Visando a confirmação da presença de todos os achados característicos da NIgA para que se estabeleça o diagnóstico, é imperativo que seja realizada a biópsia renal. Por isso, organizou-se um padrão de classificação para as lesões a serem pesquisadas neste exame, o qual se chama Classificação de Oxford. Os parâmetros histológicos de classificação são abreviados como M, E, S, T e C e foram escolhidos devido a sua importância no prognóstico da doença. O parâmetro M representa a hiper celularidade mesangial ou a proliferação mesangial. Este pode ser classificado como M0, caso esteja ausente, e M1 caso esteja presente em mais de 50% dos glomérulos. O parâmetro E, por sua vez, representa a hiper celularidade endocapilar e pode ser classificado como E0, caso esteja ausente, e E1 caso esteja presente. Já o parâmetro S, representa a esclerose glomerular segmentar ou sinéquia, podendo ser classificado em S0 e S1 como nos casos anteriores. Para atrofia tubular e fibrose intersticial, utiliza-se o parâmetro T, o qual é classificado em T0, quando estiver presente em 0 a 25% do número global de glomérulos escleróticos, T1, em 26% a 50%, e T2 acima de 50%. Finalmente, existe o parâmetro C para representar os glomérulos que contém crescentes celulares, fibrosas ou fibrocelulares. Ele pode ser classificado com C0, caso não existam crescentes, C1, se houver crescentes em menos de 25% dos glomérulos, e C2 se houver crescentes em mais de 25% dos glomérulos.

## 5 BIÓPSIA

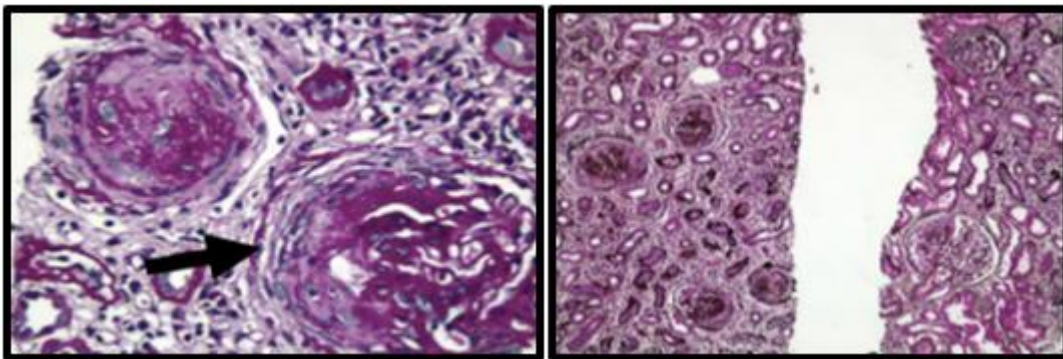
A biópsia renal é imprescindível para a determinação do diagnóstico definitivo de nefropatia por IgA. De acordo com as recomendações oficiais, o laudo deve apresentar resultados sob a observação do material com microscopia de luz, de imunofluorescência e eletrônica. Além disso, é recomendado que seja descrito os dados quantitativos da amostra, tais como o número total de glomérulos e daqueles que estão afetados, fazendo menção a suas alterações particulares. Por fim, a classificação das lesões segundo a Classificação de Oxford Modificada (2016) também é requerida para a apresentação do laudo.

Primeiramente, nos achados à microscopia de luz da biópsia renal da paciente D.S., foram identificados 33 glomérulos ao total. Destes, 5 encontraram-se globalmente esclerosados e os demais revelaram matriz e celularidade mesangiais aumentadas. Nos espaços de Bowman foram observados focos de adesões capsulares fibrosas e formações de crescentes. Em relação a presença de crescentes, foram identificados 13 crescentes fibrosos, 5 crescentes fibrocelulares e 4 crescentes celulares, sendo um total correspondente a 70% da amostra. Já ao se observar o

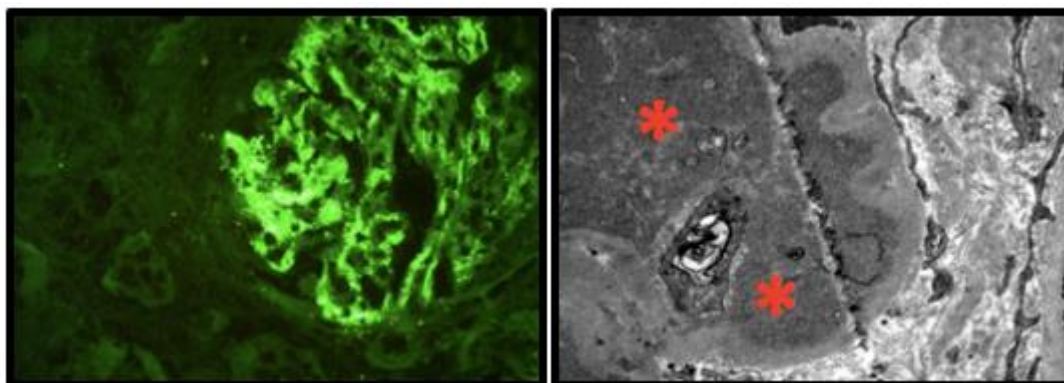
compartimento túbulo-intersticial, identifica-se um revestimento focal por epitélio atrófico com discreta interposição de fibras colágenas (20-30%) e raras células inflamatórias mononucleadas. Por último, os vasos arteriais (artérias interlobulares ou arciformes) exibiram paredes levemente espessadas, porém sem sinais de vasculite ou de trombos.

À microscopia de imunofluorescência observou-se resultados positivo para IgA (+++), para fragmentos de C3 (++), para Kappa (+) e para Lambda (+), todos de padrão granular grosseiro em mesângio. Os marcadores C1q, IgG, IgM e fibrinogênio obtiveram resultado negativo na pesquisa.

De acordo com a Classificação de Oxford Modificada, a biópsia corresponderia a M1, S1, E0, T1, C2. Sendo assim, concluiu-se que a amostra apresentou, respectivamente: proliferação mesangial em >50% dos glomérulos, esclerose segmentar presente, hiper celularidade endocapilar ausente, fibrose intersticial em 26-50% da extensão, e crescentes em, pelo menos, 25% do glomérulo.



À esquerda, nota-se focos de adesões capsulares fibrosas e formações de crescentes fibrocelulares (ver seta). À direita, observam-se túbulos revestidos por epitélio proporcionalmente atrófico com interposição de fibras colágenas (20-30%). Ambas as imagens são produto de microscopia de luz.



À esquerda, é possível observar à microscopia de imunofluorescência o depósito de padrão granular grosseiro mesangial de IgA. À microscopia eletrônica, à direita, confirma-se a presença de depósitos amorfos e elétrondensos em região mesangial/paramesangial (ver asteriscos).



## 6 TRATAMENTO – TERAPIA

A significativa parcela das terapias para a nefropatia por IgA são promissoras, mas ainda passam por testes e não tem seus efeitos totalmente esclarecidos. Entre as estratégias então utilizadas estão as orgânicas, como adesão a dieta hipoproteica, controle de peso e abandono do cigarro; as drogas antiplaquetárias; as drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Os regimes de tratamento iniciais incluem as drogas corticosteroides orais ou em pulsoterapia. Estudos realizados com novos fármacos podem vir a compor alternativas alcançando resultados promissores. Entre eles, podemos destacar os imunossuppressores micofenolato mofetila, terapias biológicas como o rituximab e corticosteroide budesonida, esta última é amplamente utilizada no tratamento de asma e, em testes com uma formulação modificada, demonstra significativa redução nos níveis de proteinúria.

## 7 DISCUSSÃO

Diante do relato, observa-se a relevância da pesquisa de glomerulonefrite mesmo em pacientes adulto-jovens com sinais iniciais inespecíficos de edema e hipertensão arterial sistêmica. Ao realizar análise dos resultados laboratoriais e imuno-histoquímicos do caso, conclui-se que a patologia já se encontra em estágio avançado, promovendo alterações irreversíveis à função renal. A existência da variante de rápida progressão, mesmo que em 10% dos casos, não anula o cuidado que deve ser despendido a ela, visando impedir o progresso das lesões. Os métodos diagnósticos da NIgA se mostram plenamente satisfatórios, possibilitando a pesquisa detalhada do quadro e contribuindo para o acompanhamento da evolução após início do tratamento.

## 8 CONCLUSÃO

De acordo com a Classificação de Oxford Modificada, a biópsia renal corresponderia a M1, S1, E0, T1, C2. Sendo assim, concluiu-se que a amostra da paciente apresentou, respectivamente: proliferação mesangial em >50% dos glomérulos, esclerose segmentar presente, hiperplasia endocapilar ausente, fibrose intersticial em 26-50% da extensão, e crescentes em, pelo menos, 25% do glomérulo. Apesar do vasto arsenal de medicamentos imunossuppressores ou imunomoduladores, os resultados das ações terapêuticas estão condicionados ao grau de fibrose intersticial. A melhor resposta terapêutica poderá ser obtida nos pacientes com baixo grau de fibrose intersticial e conseqüente menor chance de evolução para a doença renal crônica.

## REFERÊNCIAS

Fabiano RCG, Pinheiro SVB, Simões e Silva AC. Immunoglobulin A nephropathy: a pathophysiology view. *Inflamm Research*. 10<sup>th</sup>ed. [S.I.]: Springer International Publishing; 2016.

Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 4<sup>th</sup>ed. [S.I.: sn]; 2017.

Zhang YM, Zhou XJ, Zhang H. What Genetics Tells Us About the Pathogenesis of IgA Nephropathy: The Role of Immune Factors and Infection. *Kidney International Reports*. 3<sup>th</sup>ed. [S.I.]: Elsevier Inc.; 2017.

Feehally J. Immunosuppression in IgA Nephropathy: Guideline Medicine Versus Personalized Medicine. *Seminars in Nephrology*. 5<sup>th</sup>ed. [S.I.]: Elsevier Inc.; 2017.

Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 5<sup>th</sup>ed. [S.I.]: Springer International Publishing; 2018.

Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*. 5<sup>th</sup>ed. [S.I.]: Elsevier Inc.; 2017.