

Glomerulopatia por C3 em mulher com evolução favorável

C3 glomerulopathy in a woman with favorable outcome

DOI:10.34119/bjhrv6n2-104

Recebimento dos originais: 17/02/2023

Aceitação para publicação: 17/03/2023

Larissa Moreira Galvão Bello Natividade

Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Tocantins
Instituição: Hospital Regional de Sobradinho
Endereço: Quadra 12, Área Especial, Setor Central, Sobradinho I
E-mail: larissamgbello@gmail.com

Antônio Celso de Moraes Brito

Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba
Instituição: Hospital Regional de Sobradinho
Endereço: Quadra 12, Área Especial, Setor Central, Sobradinho I
E-mail: antoniocmbrito@gmail.com

RESUMO

A glomerulopatia por C3 é rara, sua incidência é de aproximadamente 1 a 2 por 1.000.000 por ano e é diagnosticada em 1 a 2% das biópsias renais. A prevalência é de 14 a 140 casos por milhão. A denominação glomerulopatia por C3 foi definida por especialistas em 2013 como um grupo de doenças renais raras ocasionadas pela desregulação da via alternativa do complemento. Essa entidade evolui para doença renal terminal em 11 a 52% dos pacientes em aproximadamente seis a dez anos. A metodologia utilizada foi análise do prontuário eletrônico, localizado no Hospital Regional de Sobradinho e anamnese detalhada da paciente, associada à pesquisa na literatura de casos semelhantes. Trata-se de um relato de caso em que a evolução se diferencia da habitual. O presente trabalho visa aumentar o índice de suspeição dessa entidade para que se proceda de forma precoce ao devido tratamento.

Palavras-chave: Glomerulopatia, Glomerulopatia por C3, síndrome nefrótica, evolução favorável, mulher, doença renal.

ABSTRACT

C3 glomerulopathy is rare, its incidence is approximately 1 to 2 per 1,000,000 per year, and it is diagnosed in 1 to 2% of renal biopsies. The prevalence is 14 to 140 cases per million. The term C3 glomerulopathy was defined by experts in 2013 as a group of rare kidney diseases caused by deregulation of the alternative complement pathway. This entity progresses to end-stage renal disease in 11 to 52% of patients in approximately six to ten years. The methodology used was an analysis of the electronic medical record, located at the Regional Hospital of Sobradinho and a detailed anamnesis of the patient, associated with a search in the literature of similar cases. This is a case report in which the evolution differs from the usual. The present work aims to increase the index of suspicion of this entity so that due treatment can be carried out early.

Keywords: Glomerulopathy, C3 glomerulopathy, nephrotic syndrome, favorable evolution, women, kidney disease.

1 INTRODUÇÃO

A denominação glomerulopatia por C3 foi definida por especialistas em 2013 como um grupo de doenças renais raras ocasionadas pela desregulação da via alternativa do complemento. Essa entidade é caracterizada histopatologicamente por depósitos de C3 no tecido renal, na ausência ou quase ausência de depósitos de imunoglobulinas em um paciente com clínica de glomerulonefrite.^{1,2}

Tem-se dois subtipos de glomerulopatia por C3: doença do depósito denso (DDD) representada pela presença de depósitos altamente eletrodensos no interior da membrana basal glomerular (MBG) e glomerulopatia por C3, na qual podem ocorrer depósitos mesangiais e subendoteliais.^{3,4}

O evento adverso mais importante da glomerulopatia C3 é a progressão para doença renal terminal, que ocorre em torno de 10 anos após o diagnóstico em 70% das crianças acometidas e 30-50% dos adultos acometidos.^{1,7,8,9} Nos transplantados renais, a perda do enxerto ocorre em 50% dos pacientes dentro de 10 anos após o transplante.^{1, 10,11}

O objetivo do estudo é relatar um caso de uma paciente com doença renal há 20 anos diagnosticada com glomerulopatia por C3 de forma tardia, a qual foi investigada por apresentar quadro clínico de síndrome nefrótica, que culminou em sua internação hospitalar e apresentou evolução favorável diferente do habitual de sua patologia. Além de aumentar o índice de suspeição dessa patologia com o intuito de proceder de forma precoce o devido tratamento.

2 MÉTODOS

O presente estudo configura um relato de caso sobre uma paciente do sexo feminino, 48 anos, internada na enfermaria da nefrologia do Hospital Regional de Sobradinho.

A metodologia utilizada foi análise do prontuário eletrônico, localizado no Hospital Regional de Sobradinho e anamnese detalhada da paciente, associada à pesquisa na literatura de casos semelhantes.

As pesquisas foram realizadas nas bases BIREME/OPAS/OMS - Centro Latino Americano e do Caribe de informações em ciência da saúde (<http://www.bireme.br>), PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Os artigos utilizados como referência bibliográfica para redigir esse relato foram obtidos nas bases de dados Scielo, LILACS, MEDLINE e UpToDate.

3 RELATO DE CASO

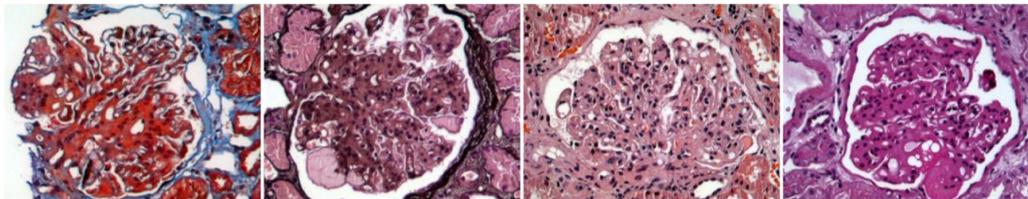
Mulher, parda, 48 anos, casada, agente comunitária de saúde, natural e procedente de Formosa – GO, foi admitida com edema em membros inferiores e peripalpebral, astenia e descontrole pressórico há 10 meses.

A paciente possui histórico de traço falcêmico, hipertensão, obesidade, transtorno depressivo-ansioso e migrânea. Nega alergias medicamentosas, tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. Nasceu a termo e durante a infância refere infecções do trato urinário, otite e hepatite A. Realizou duas cesárias, há 21 e 12 anos, cujos filhos foram prematuros, ambos por DHEG grave (doença hipertensiva específica da gestação). Relata acompanhamento no ambulatório da nefrologia após a gestação do primeiro filho, devido a proteinúria persistente. Informa um tio materno com doença renal crônica em diálise, por nefropatia diabética. Informa uso domiciliar das seguintes medicações: furosemida 40 mg 2x/dia; enalapril 20mg 2x/dia; anlodipino 5 mg 2x/dia; atenolol 50 mg 2x/dia; alopurinol 100 mg 1x/dia; topiramato 1x/dia, escitalopram 10 mg 1x/dia e realizou prednisona 40 mg/dia por 8 meses, já suspenso há 2 meses.

Ao exame físico, apresentava pressão arterial elevada (180/110 mmHg) e edema 2+/4+ em MMII e peripalpebral bilateral. Os exames laboratoriais revelaram: EAS: proteinúria 4+/4+, hematúria 3+/4+ e hemácias 6,9/campo (VR: <4/campo). Hemoglobina 8,6 g/L, leucócitos e plaquetas normais; creatinina: 0,96 mg/dL (VR: 0,53 - 1,00mg/dL); ureia: 46 mg/dL (VR:19 - 49 mg/dL); albumina: 3,7g/dL (VR: 3,5 – 4,7 g/dL); potássio: 4,2 mEq/L; sódio: 142 mEq/L; ácido úrico: 5,6 mg/dL (VR: 2,6 – 6,0 mg/dL); TGO: 19 U/L; TGP: 11 U/L; glicose: 90 mg/dL; colesterol total: 203 mg/dL (desejável<190 mg/dL), triglicerídeos: 168 mg/dL (desejável<150 mg/dL); LDL: 101 mg/dL (VR: <70 mg/dL); HDL: 83 mg/dL (desejável>40 mg/dL). Sorologias para HIV, hepatite B e C e VDRL não reagentes. FAN, anti-DNA e FR não reagentes, C3: 82 mg/dL (VR: 90-170 mg/dL) e C4: 35 mg/dL (VR: 12-36 mg/dL). Realizou, também, proteinúria de 24 horas: 4590 mg, com volume urinário de 2900 ml; eletroforese de proteínas urinárias, em que não foram detectadas proteínas monoclonais, e ultrassonografia de rins e vias urinárias, que mostrou cistos renais corticais simples à esquerda. Para concluir a investigação do caso clínico, a paciente foi submetida a biópsia renal (figuras 1, 2, 3 e 4), com diagnóstico histopatológico de glomerulopatia por C3.

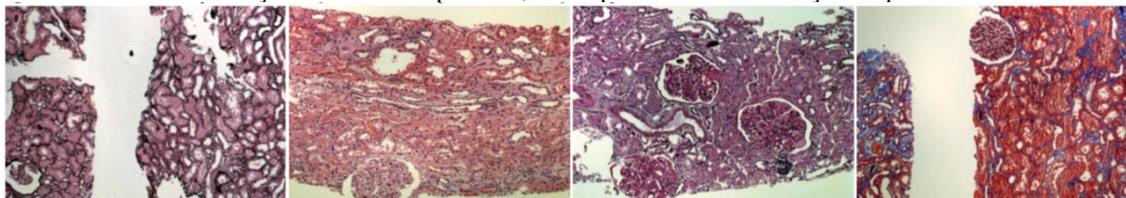
Estabelecido o diagnóstico, a paciente está em acompanhamento no ambulatório da nefrologia, em uso de micofenolato de mofetila 1000 mg de 12/12h, tendo apresentado boa resposta ao tratamento e remissão do edema.

Figura 1: Compartimento glomerular: Acentuado e difuso incremento da matriz e celularidade mesangial, com alguns leucócitos de permeio às alças capilares glomerulares. Presença de focos de depósitos hialinos subendotelial e subepitelial, como também, de duplicação da membrana basal glomerular. Coexistem focos de esclerose e hialinose.



Fonte: Instituto de nefropatologia <http://nefropatologia.com.br>

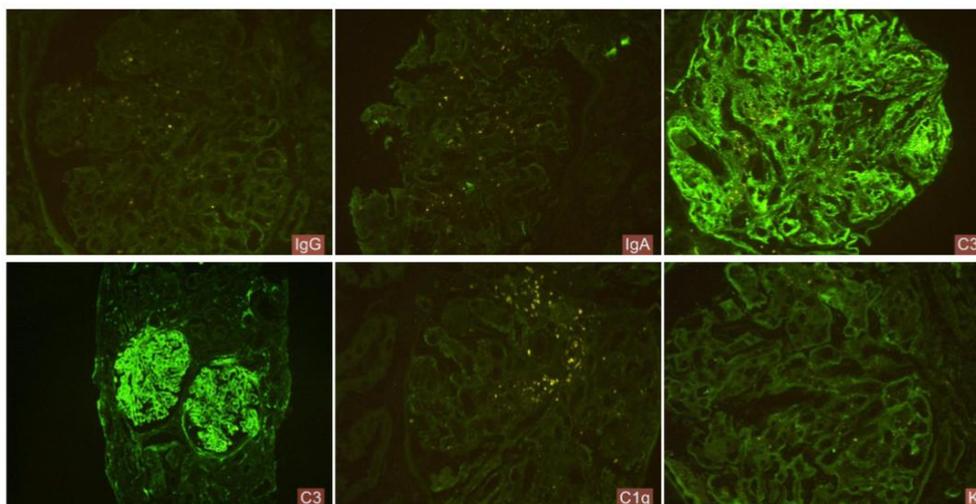
Figura 2: Compartimento túbulo-intersticial: Encontra-se bem preservado, ausência de interposição por fibrose ou células inflamatórias. Visualização de algumas hemácias preenchendo alguns túbulos. Verifica-se frequente vacuolização das células epiteliais, correspondendo a reabsorção de proteínas.



Fonte: Instituto de nefropatologia <http://nefropatologia.com.br>

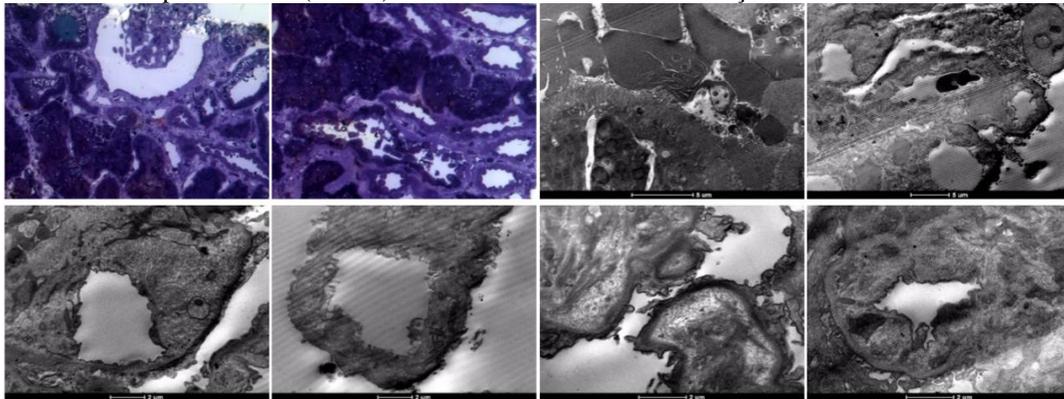
Figura 3: Imunofluorescência: Positividades de padrão granular grosseiro na extensão das alças capilares glomerulares e mesangial de forte intensidade para C3. Traços de IgM. Os demais imunomarcadores testados, IgG, IgA, C1q, Fibrinogênio, Kappa e Lambda foram negativos.

ANTICORPOS	DILUIÇÃO	RESULTADO	PADRÃO
IgG	1:40	Negativo	-
IgA	1:40	Negativo	-
IgM	1:40	Negativo	-
Fragmento de C3	1:40	Positivo +++/3+	Granular mesangial e em alças capilares. MBT focal.
C1q	1:40	Negativo	-
Fibrinogênio	1:40	Negativo	-
Kappa	1:40	Negativo	-
Lambda	1:40	Negativo	-



Fonte: Instituto de nefropatologia <http://nefropatologia.com.br>

Figura 4: Microscopia eletrônica: O glomérulo apresenta numerosos e pequenos depósitos elétron- densos na porção subepitelial e transmembrana, consequentemente espessamento da membrana basal glomerular (variando entre 374 a 2.130 nm). Nota-se alteração extensa nos podócitos, com perda e fusão dos prolongamentos podocitários (> 80%) não se identificando transformação microvilosa.



Fonte: Instituto de nefropatologia <http://nefropatologia.com.br>

4 DISCUSSÃO

A glomerulopatia por C3 é rara, sua incidência é de aproximadamente 1 a 2 por 1.000.000 por ano e é diagnosticada em 1 a 2% das biópsias renais.^{5,12,13} A prevalência é de 14 a 140 casos por milhão.^{1,6}

Essa entidade ocorre predominantemente na infância ou adolescência, contudo pode ser diagnosticada em idades mais avançadas, devido à progressão insidiosa da doença.^{5,6,12,14} Acomete igualmente homens e mulheres, com maior predominância em brancos e ocasionalmente com distribuição familiar.^{5,6,10,15,16}

Como fatores precipitantes tem-se infecções, principalmente do trato respiratório, e outros possíveis fatores de risco abrangem vacinação, medicação imunossupressora, citotóxica e anticoncepcional, bem como gravidez e parto.^{5,6,17}

Os dados acima corroboram o diagnóstico da paciente, visto que a doença começou a se manifestar ainda jovem, com 28 anos. Como fator desencadeante tem-se a gravidez e o parto, e por ser uma patologia insidiosa, foi diagnosticada tardiamente após 20 anos da primeira manifestação clínica.

O estudo de Koopman et al relata que a glomerulopatia por C3 evolui para doença renal terminal em 11 a 52% dos pacientes em cerca de seis a dez anos. O estudo de Smith et al informa que a progressão para terminalidade ocorre em torno de 10 anos após o diagnóstico em 70% das crianças acometidas e 30 a 50% dos adultos acometidos. Os fatores de risco para doença terminal são: idade avançada, proteinúria maciça na apresentação, insuficiência renal, esclerose glomerular ou crescentes, níveis séricos reduzidos de C3 e C5b-9, fibrose intersticial ou atrofia tubular, gamopatia monoclonal, deposição glomerular de C3 sem imunoglobulinas, e ausência de fator nefrítico C3 ou mutações de fatores do complemento. Além disso, foi constatado que

tanto a síndrome nefrótica quanto a síndrome nefrítica foram associadas a pior prognóstico.^{1,5,10,12,15,18}

A paciente do caso relatado apresentou proteinúria maciça, síndrome nefrótica, níveis séricos discretamente reduzidos de C3 e deposição glomerular de C3 sem imunoglobulinas o que configuram fatores de risco para doença renal crônica terminal, contudo permanece com função renal normal e clearance de creatinina satisfatório, o que não corrobora o dado de terminalidade da doença renal em 10 anos, conferindo uma evolução favorável diferente do habitual da patologia.

5 CONCLUSÃO

A glomerulopatia por C3 constitui um desafio terapêutico mesmo na atualidade, por ser uma condição rara e associada a elevada morbidade.

A paciente em questão apresentou boa resposta ao tratamento clínico com imunossupressor, mesmo diagnosticada tardiamente após 20 anos da primeira manifestação clínica. Apesar de ter manifestado fatores de risco para pior prognóstico, evoluiu de forma favorável e mantém função renal normal.

Estudos de caso podem aumentar o índice de suspeita de patologias raras e pouco estudadas na atualidade para que o diagnóstico e tratamento sejam realizados precocemente, além de contribuir academicamente para a comunidade científica.

REFERÊNCIAS

- Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:129. [SEP]
- Pickering MC et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 84, 1079–1089 (2013). [PubMed: 24172683]
- Caravaca-Fontán, Lucientes, Cavero, Praga. *Nephron* 2020;144:272–280
- Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):634–42.
- Koopman et al. C3 glomerulopathy. JANUARY 2019, VOL. 77, NO. 1
- Tal Kopel, MD, David J Salant, MD. C3 glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 glomerulonephritis – UpToDate. Apr 28, 2022.
- Smith RJH et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J. Am. Soc. Nephrol* 18, 2447–2456 (2007). [PubMed: 17675665]
- Servais A et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int.* 82, 454–464 (2012). [PubMed: 22456601]
- Rabasco C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 88, 1153–1160 (2015). [PubMed: 26221755]
- Iatropoulos P et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol. Immunol* 71, 131–142 (2016). [PubMed: 26895476]
- Zand L et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol* 25, 1110–1117 (2014). [PubMed: 24357668]
- Medjeral-Thomas NR, O’Shaughnessy MM, O’Regan JA, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:46-53.
- Lloyd IE, Gallan A, Huston HK, et al. C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. *Clin Kidney J.* 2016;9:794-9.
- Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S. C3 glomerulopathy: ten years’ experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:991-1008.
- Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:22-32.
- Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. *Semin Nephrol.* 2013;33:493-507.

De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney disease caused by dysregulation of the complement alternative pathway: an etiologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2917-29. ^[1]_[SEP]

Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93:977-85.