

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA: DA RÁPIDA EVOLUÇÃO À INSUFICIÊNCIA RENAL - RELATO DE CASO

GLOMERULONEPHRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVE: FROM FAST EVOLUTION TO RENAL FAILURE - CASE REPORT

Jéssica Tameirão Rodrigues Bredoff¹

Raphael Rocco²

Ana Paula Simões Ferreira Teixeira³

RESUMO: Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) constitui um padrão de lesão glomerular, podendo se apresentar com micro hematúria e proteinúria não nefrótica (35%), com síndrome nefrótica com mínima redução na função renal (35%), com GN cronicamente progressiva (20%) ou com síndrome nefrítica com rápida deterioração da função renal, proteinúria e cilindros hemáticos (10%). Cinquenta a 80% dos pacientes apresentam hipertensão, às vezes tão severa que o quadro pode confundir-se com a hipertensão maligna. Esse relato de caso detalha um caso de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) associada a HAS, em um paciente de 45 anos, que rapidamente evoluiu para insuficiência renal aguda com posterior necessidade de terapia renal substitutiva e planejamento para cirurgia de transplante renal. Dando ênfase nas alterações laboratoriais de creatinina e uréia, além da biópsia renal.

1074

Palavras-chave: Glomerulonefrite. Membranoproliferativa. Insuficiência Renal Aguda. Síndrome Nefrótica. Relato de caso.

ABSTRACT: Membranoproliferative glomerulonephritis constitutes a pattern of glomerular injury, which may present with microhematuria and non-nephrotic proteinuria (35%), with nephrotic syndrome with minimal reduction in renal function (35%), with chronically progressive GN (20%) or with nephritic syndrome with rapid deterioration of renal function, proteinuria and RBC casts (10%). Fifty to 80% of patients have hypertension, sometimes so severe that the condition can be confused with malignant hypertension. This case report details a case of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) associated with HBP in a 45-year-old patient who rapidly evolved to acute renal failure with subsequent need for renal replacement therapy and planning for kidney transplant surgery. Emphasizing laboratory changes in creatinine and urea, in addition to renal biopsy.

Keywords: Glomerulonephritis. Membranoproliferative. Acute Kidney Failure. Nephrotic Syndrome. Case report.

¹Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: jessbredoff@gmail.com.

² Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Valença (UNIFAA), Valença, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Docente de Nefrologia da Universidade de Vassouras. Vassouras, Rio de Janeiro.

INTRODUÇÃO

A Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), também conhecida como *mesangiocapilar*, representa um padrão característico de lesão glomerular, e não especificamente uma doença. Pode ocorrer de forma idiopática (forma primária) ou complicar o curso de diversas doenças sistêmicas (forma secundária), estando particularmente associada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC). Os casos não VHC associam-se a outras infecções (hepatite B crônica, endocardite bacteriana), doenças autoimunes (lúpus) e outras desordens imunológicas (notavelmente após infecção bacteriana). A leucemia linfocítica crônica (LLC) também pode associar-se à crioglobulinemia e GNMP, mas casos de LLC e linfoma não Hodgkin também se associaram à GNMP na ausência de crioglobulinemia.

A GNMP manifesta-se clinicamente com micro-hematúria e proteinúria não nefrótica (35%), com síndrome nefrótica com mínima redução na função renal (35%), com GN cronicamente progressiva (20%) ou com síndrome nefrítica com rápida deterioração da função renal, proteinúria e cilindros hemáticos (10%). Cinquenta a 80% dos pacientes apresentam hipertensão, às vezes tão severa que o quadro pode confundir-se com a hipertensão maligna. Quanto ao diagnóstico diferencial da GNMP, que é realizado através da biópsia renal, em pacientes que se apresentam com o quadro acima, seja com proteinúria nefrótica ou não nefrótica acompanhada por micro hematúria ou síndrome nefrítica; à microscopia óptica, outras doenças podem parecer semelhantes, incluindo a nefrite lúpica difusa, GN pós-estreptocócica, microangiopatias trombóticas, paraproteinemias e GN fibrilar. A imunofluorescência e a microscopia eletrônica são essenciais para distinguir essas doenças. Enquanto o lúpus eritematoso sistêmico geralmente pode ser excluído por testes sorológicos.¹

Ainda em relação às manifestações clínicas e laboratoriais, sabe-se que cerca de 30 a 40% dos casos de GNMP idiopática cursam com síndrome nefrótica clássica (proteinúria > 3,5g/24h no adulto, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia)⁴ Cerca de 25% dos casos apresentam síndrome nefrítica clássica (com oligúria, proteinúria, hematúria, podendo desenvolver HAS e edema por congestão volêmica⁴), semelhante à GNPE⁵. O restante dos casos inicia-se apenas com proteinúria isolada (assintomático). Em mais de metade dos casos totais de GNMP os pacientes exibem história prévia recente de infecção de via respiratória alta, na maioria das vezes com

aumento concomitante de títulos de ASLO, o que demonstra a participação de estreptococos⁶.

A Injúria renal aguda (IRA) é o termo modernamente utilizado, de forma consensual na literatura, para descrever a síndrome clínica na qual existe um decréscimo abrupto (horas a dias) da função renal, levando ao acúmulo de produtos nitrogenados e, comumente, à redução do débito urinário.¹

Independentemente de sua origem, a GNMP apresenta um grande aumento da celularidade mesangial (proliferação mesangial), com ampla proeminência dessas células entre as alças capilares e o epitélio visceral (podócitos)². Essa característica confere o aspecto “duplo contorno” à observação à luz da microscopia óptica, da parede capilar glomerular³.

RELATO DE CASO

D.S.B, 45 anos, branco, natural de Teófilo Otoni – MG, residente na cidade do Rio de Janeiro – RJ, apresentou em 2018 uma Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), tratada com antibioticoterapia empírica, com melhora do quadro. Portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diagnosticada em 2017. Realizou exames laboratoriais de rotina em meados de 2018, com discreta alteração da creatinina sérica (em 18/08/2018, creatinina sérica=1,31 mg/dl, valor de referência para homens adultos= 0,8 a 1,2mg%). Seguiu com terapia medicamentosa para HAS, assintomático. Em 21/02/2020, realizou novos exames de rotina, identificando-se que a creatinina sérica estava em 3,4 mg/dl, e a uréia em 121mg/dl (sendo o valor normal para Uréia entre 15 e 50mg/dl).

Foi encaminhado ao Nefrologista, suspeitou-se de glomerulonefrite rapidamente progressiva e foi recomendada a realização de biópsia renal, realizada em maio de 2020. Na descrição da microscópica óptica, foi relatada expansão irregular do eixo mesangial, com acentuação da lobulação, com aumento da celularidade e presença de material proteico e fucsínófilo, com imagem de interposição mesangial e espessamento irregular de alças capilares. Observaram-se focos/faixas (acima de 50% da área cortical da amostra) de lesão tubulointersticial, com fibroedema e discreto a moderado infiltrado inflamatório, com predomínio de mononucleares, envolvendo

grupos de túbulos atróficos, envolvendo e, por vezes, permeando túbulos com alterações degenerativas do epitélio de revestimento, com necrose celular focal.

Na imunofluorescência direta da biopsia foram identificados nos glomérulos positividade na incubação com o soro anti-C₃, difuso, granular no mesangio, estendendo-se a alças capilares glomerulares com espessamento em “duplo contorno”, e por vezes, em cápsula de Bowman; circunferencial em arteríolas e artérias de pequeno calibre. Ausência de especificidade nas incubações com os soros anti-pool, IgA, IgG, IgM, C_{1q}, fibrinogênio, kappa e anti-lambda.

Concluindo, o diagnóstico definitivo, conforme análise histopatológica acima descrita, foi de Glomerulonefrite membranoproliferativa, com deposição isolada de C₃ (tipo I). Os resultados dos marcadores de doenças autoimunes, como LES e as sorologias para Hepatites B, C e HIV, bem como os demais exames para investigação de doenças sistêmicas possivelmente associadas à GNMP foram negativos, concluindo-se tratar de uma glomerulopatia primária.

D.S.B alegou surgimento de edema em membro inferior esquerdo em meados de 2020, havendo resolução do sintoma após uso de diurético de alça (Furosemida). Evoluiu proteinúria maciça, hematúria microscópica e dislipidemia, preenchendo os critérios para Síndrome Nefrítico-Nefrótica. Apresentou em paralelo, queda da hemoglobina, instituindo-se tratamento com eritropoietina recombinante (Eritromax) 16.000 unidades por via subcutânea (SC), três vezes na semana. Neste mesmo período, em 27/08/2020, houve um aumento do valor da creatinina sérica para 5,66 mg/dl e uréia para 180 mg/dl, configurando-se piora progressiva e rápida da função renal. Além disso, apresentou FAN, Anti-DNA e Anticardiolipina IgG e IgM negativos; sorologias para hepatites negativas, Anti-HIV 1 e 2 não reagentes, níveis de complemento CH-50 de 137 U/CAE, C₃ 126 mg/dL e C₄ 87,2 mg/dL e USG de pelve e vias urinárias sem alterações. Após a realização de um novo exame laboratorial em 29/10/2020, foi revelado aumento da creatinina para 8,02mg/dl.

Durante todo esse período, desde o diagnóstico de GNMP, até dezembro de 2020, o paciente foi tratado com anti-hipertensivos como IECA e betabloqueador, diurético de alça, bicarbonato de sódio, para controle de acidose metabólica causada pela própria insuficiência renal e vitamina D. Não havendo melhora significativa dos

valores de creatinina e uréia. Ele não usou imunossupressores? (Até então, não havia usado)

Iniciou-se terapia renal substitutiva em dezembro de 2020; mantendo a creatinina estável em 8,02mg/dl.

D.B.S encontra-se, no presente momento, internado em Unidade Semi Intensiva no Hospital Barra D'Or, na cidade do Rio de Janeiro em terapia de substituição renal (terapia dialítica) diária e aguarda na fila de espera para a realização de um transplante renal para completa resolução do quadro.

DISCUSSÃO

A GNMP pode ser subdivida em subgrupos, classificados em função de seus padrões histopatológicos específicos: GNMP tipo I, apresenta imunodepósitos subendoteliais paramesangiais de IgG e C₃. GNMP tipo II, não apresenta imunoglobulinas, porém refere depósitos intensamente eletrodensos no interior da membrana basal, constituídos apenas por complemento isolado denso. A GNMP do tipo III apresenta imunodepósitos subepiteliais “em comunicação” com imunodepósitos subendoteliais, por meio de roturas na membrana basal glomerular⁸.

A GNMP primária está geralmente associada a uma síndrome “mista”, que cursa com elementos nefríticos e nefróticos, assim como paciente mencionado, com hipocomplementemia persistente e que atinge crianças e adultos jovens, geralmente da cor branca, sexo masculino e da faixa etária entre 45 e 50 anos; como o paciente descrito⁹. De difícil diagnóstico precoce, pois o aumento da creatinina ocorre após grande perda da compensação dos glomérulos saudáveis, a GNMP pode se tornar grave em um curto espaço de tempo, tornando sua identificação de extrema importância¹⁰. Essa glomerulopatia geralmente é mais associada a causas secundárias, especialmente infecção por Hepatite C (HCV), esquistossomose e doenças autoimunes, como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), artrite reumatoide e a síndrome de Sjögren¹¹. Entretanto, não se enquadra no caso do paciente em questão, pois o mesmo testou negativo para quaisquer comorbidades supracitadas, demonstrando a peculiaridade do caso.

De acordo com o KDIGO de 2012, a LRA é definida por uma das seguintes características: Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl dentro de 48 h; aumento da

creatinina sérica $\geq 1,5$ vez o valor basal conhecido ou que se presume ter ocorrido dentro dos últimos 7 dias e Diurese $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h; Ou então, como no caso do paciente descrito, estágio 3, G2A3 no momento do diagnóstico, que inclui qualquer aumento de creatinina maior ou igual a 4,0 mg/dl, quando houver aumento de 0,3 mg/dl em 48 h ou aumento maior ou igual a 50% em 7 dias. A detecção da LRA é baseada em uma alteração precoce dos marcadores (creatinina e diurese) e precisa ser feita o mais rápido possível, sendo que são os estágios que servem para determinar a gravidade em virtude de o conjunto de evidências atuais associar o estágio da LRA à necessidade de terapia renal substitutiva, com risco, a longo prazo, de desenvolvimento de doença cardiovascular, evolução para DRC e mortalidades intra e extra-hospitalares, mesmo após a aparente resolução da LRA. A GNMP idiopática evolui 50 a 60% dos casos para a falência renal em 10 a 15 anos, enquanto 25 a 40% permanece com a função renal estável e cerca de 10% remitem espontaneamente¹⁷.

O quadro grave e complexo do paciente em questão reforça a importância do ensino das glomerulopatias para o médico generalista, para que ele possa identificar e encaminhar precocemente o paciente para o Nefrologista, podendo-se definir qual a melhor estratégia diagnóstica e terapêutica para cada caso. As glomerulopatias são doenças complexas, que quando identificadas e tratadas precocemente, podem evoluir sem necessidade de terapia renal substitutiva. No caso do paciente D.S.B, o surgimento da HAS e a elevação, mesmo que discreta da creatinina, poderiam ter sido valorizadas precocemente e levado à uma mudança na evolução do quadro. O EAS realizado naquela ocasião reforça a hipótese de que uma doença renal estava em curso, pois ele apresentava proteína +, hemoglobina ++ ,160/mcL de hemácias, cristais ausentes, cilindros 2/mcL e presença de cilindros graxos com inclusões de corpos ovais confirmados através de microscopia de luz polarizada. Infelizmente não há como prevenir uma glomerulopatia, mas a educação em saúde junto à ao método clínico centrado na pessoa podem contribuir para o êxito final do tratamento, o qual irá depender da capacidade de interação multiprofissional (médicos clínicos gerais, nefrologistas, intensivistas e outras especialidades, além da equipe de profissionais da saúde como enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, técnicos, entre outros) com o paciente sintomático e com o assintomático com alterações laboratoriais¹⁵.

CONCLUSÃO

Visto a singularidade e gravidade da condição existente, a observação precoce dos dados laboratoriais, juntamente com sinais e sintomas referidos, se torna de extrema importância para o diagnóstico precoce da GNMP¹⁶. Para o paciente em questão, a não valorização a princípio do primeiro resultado do discreto aumento da creatinina sérica (em 18/08/2018 em 1,31mg/dl) lhe custou um diagnóstico tardio de lesão glomerular, com danos irreversíveis ao tecido renal.

REFERÊNCIAS

- 1 JOHNSON, Richard J. Nefrologia Clínica. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2016. 9788595156272. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595156272/>. Acesso em: 19 ago 2022.
- 1 BARROS E, Gonçalves LF. Glomerulopatias. In: Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. 3.ed. Porto Alegre: Artmed; 2006
- 2 Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *American Journal of Kidney Disease*. 1997; 30:621-31
- 3 Cristiane Bitencourt, Testagrossa Leonardo, Jorge Lectícia, Malheiros Denise, Woronik Viktoria. Clinical and histological features of patients with membranoproliferative glomerulonephritis classified by immunofluorescence findings. *J. Bras. Nefrol*. [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Jan 05]; 39(4): 447-453.
- 4 Saudan P et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70:1312-1317
- 5 Soares VA, et al. Glomerulonefrites primarias. In: Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003
- 6 Salgado Filho Natalino, Ferreira Telma Márcia A.F., Costa Jackson M.L. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. [Internet]. 2003 Apr [cited 2021 Jan 06]; 36(2): 217-221.
- 7 Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *American Journal of Kidney Disease*. 1997; 30:621-31
- 8 Schena FP and Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis, dense deposit disease, and cryoglobulinemic glomerulonephritis. In: Jurgen Floege, Richard J. Johnson, John Feehally, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: MOSBY; 2010. p. 260-69.

- 9 Nunes TF, Brunetta DM, Leal CM, Pisi PCB, Roriz-Filho JS. Insuficiência renal aguda. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 30 de setembro de 2010 [citado 6 de janeiro de 2021];43(3):272-8.
- 10 Lopes A.A., Silveira M.A., Martinelli R.P., Rocha H.. Associação entre raça e incidência de doença renal terminal secundária a glomerulonefrite: influência do tipo histológico e da presença de hipertensão arterial. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2001 Mar [cited 2021 Jan 06] ; 47(1): 78-84.
- 11 Sethi S. Etiology-Based Diagnostic Approach to Proliferative Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(4): 561-566.
- 12 Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int.* 2004; 66:890-4
- 13 Levey AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from sérum creatinine: a new prediction equation: Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470.
- 14 Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- 15 Burdmann EA, Oliveira MB, Ferraboli R et al: *Epidemiologia*. In Schor N, Boim MA, dos Santos OFP (eds.): *Insuficiência Renal Aguda – Fisiopatologia, Clínica e Tratamento*, p 1. São Paulo, Sarvier, 1997.
- 16 Cuvello Neto AL e Yu L: *Anticoagulação na terapia renal substitutiva contínua*. In *Atualidades em Nefrologia 6*, editado por Cruz J, Barros RT, Cruz HMM, São Paulo, Sarvier, pp. 204-213.
- 17 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Volume 3 | issue 1 | JANUARY 2013 [Internet]. 2022 Aug 19 [cited 2022 Aug 19]; Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.