

**HRJ**

**v.4 n.15 (2022)**

**Recebido: 23/09/21**

**Aceito: 03/01/2022**

**Glomerulonefrite lúpica proliferativa/esclerosante focal e membranosa – Nefrite lúpica: relato de caso**

**Celina Riva Rodrigues<sup>1</sup>**

**Renato de Carvalho Barros<sup>2</sup>**

**João Pedro Ribeiro Alves<sup>3</sup>**

**Luiz Eduardo Rangel de Araújo<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Médica Residente em Clínica Médica do Hospital Regional de Sobradinho/DF

<sup>2</sup>Médico Preceptor do Programa de Residência em Clínica Médica do Hospital Regional de Sobradinho/DF

<sup>3</sup>Acadêmico de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde

<sup>4</sup>Acadêmico de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde

**RESUMO**

**Introdução:** O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença de origem autoimune, causando inflamação crônica e multissistêmica. De etiologia desconhecida, o surgimento da doença pode ocorrer por fatores genéticos e/ou ambientais. A glomerulonefrite (GN) é habitualmente a principal causa do uso de grandes doses de corticosteroides (CE) e imunossupressores, sendo esta a condição que mais requer internação hospitalar e o principal fator relacionado ao aumento da mortalidade. **Descrição do Caso:** Paciente com achados morfológicos compatíveis com Glomerulonefrite Lúpica Proliferativa/Esclerosante Focal & Membranosa – Classes III (A/C) + V, com aspecto “Full House”. **Conclusão:** O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é um transtorno autoimune multissistêmico com um amplo espectro de apresentações clínicas. A Glomerulonefrite lúpica possui classes de desenvolvimento, divididas de I a V que seguem o aspecto da lesão renal. O tratamento engloba corticoterapia e imunossupressão.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico. Glomerulonefrite Lúpica Proliferativa. Tratamento

**Proliferative lupical glomerulonephritis/focal and membrane sclerosant – Lupical nephritis: case report**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a disease of autoimmune origin, causing chronic and multisystemic inflammation. Of unknown etiology, the onset of the disease can occur due to genetic and/or environmental factors. Glomerulonephritis (GN) is usually the main cause of the use of large doses of corticosteroids (CE) and immunosuppressants, which is the condition that most requires hospitalization and the main factor related to increased mortality. **Case Description:** Patient with morphological findings compatible with Lupus Proliferative Glomerulonephritis/Focal & Membranous Sclerosing – Classes III (A/C) + V, with “Full House” aspect, pattern in which IgG, IgA, IgM deposits are simultaneously detected C1q, C3.

**Conclusion:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune disorder with a wide spectrum of clinical presentations. Lupus glomerulonephritis has developmental classes, divided from I to V, that follow the appearance of the kidney injury. Treatment includes corticosteroid therapy and immunosuppression.

**Keywords:** Systemic Lupus Erythematosus. Proliferative Lupus Glomerulonephritis. Treatment

## INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é definido como doença inflamatória sistêmica autoimune que afeta inúmeros sistemas e caracteriza-se pela alternância entre momentos de exacerbação e de pouca atividade da doença (remissão). Acredita-se que a doença seja resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais e sua base fisiopatológica encontra-se na formação de imunocomplexos entre autoanticorpos e antígenos.<sup>1</sup>

Estima-se que a incidência do (LES) no Brasil é de aproximadamente 8,7/100.000/ano, já na Europa esse valor é mais elevado de 200/100.000/ano. Sendo mais prevalente em negros e em mulheres, cuja incidência nas mesmas é de 14,1 contra 2,2 nos homens. Dos pacientes com lúpus, 60% deles desenvolvem acometimento renal, que dita a morbimortalidade e o prognóstico. A avaliação do tipo de lesão renal é feita através do histopatológico por meio de biópsia.<sup>2-3</sup>

A maioria dos pacientes portadores de LES apresentam um curso da doença relativamente benigno, porém, quando comparado à população geral, apresentam menor sobrevida. As principais causas de morte englobam infecção, atividade da doença, doença cardiovascular, lesão renal e câncer. A morbimortalidade é particularmente elevada nos pacientes com acometimento renal.<sup>5,6</sup>

A glomerulonefrite (GN) é habitualmente a principal causa do uso de grandes doses de corticosteroides (CE) e imunossupressores, sendo esta a condição que mais requer internação hospitalar e o principal fator relacionado ao aumento da mortalidade. A progressão para insuficiência renal crônica terminal ou, mais modernamente, doença renal crônica estabelecida (DRCe), definida por taxa de filtração glomerular (TFG)  $\leq 15$  mL/minuto, com

necessidade de terapia renal substitutiva, ocorre em 10% a 30% dos pacientes, principalmente nos que apresentam glomerulonefrite proliferativa (GNP). Ao mesmo tempo, nos pacientes com LES em diálise, a sobrevida em cinco anos é menor do que a dos indivíduos em diálise sem LES.<sup>5-7</sup>

A fisiopatologia da Nefrite Lúpica (NL) consiste na deposição de imunocomplexos circulantes nos glomérulos ou formação local dos mesmos após uma reação entre autoanticorpos e antígenos intrínsecos glomerulares.<sup>1</sup>

A NL é um dos critérios diagnósticos para o LES, comprovado pelo achado de proteinúria maior que 500mg em 24 horas ou maior que 3 no EAS; ou ainda cilindros celulares no sedimento urinário.<sup>8</sup>

A partir do exposto, é apresentado relato de caso de paciente com achados morfológicos compatíveis com Glomerulonefrite Lúpica Proliferativa/Esclerosante Focal & Membranosa – Classes III (A/C) + V, com aspecto “Full House”.

## **DESCRIÇÃO DO CASO**

Paciente, 36 anos, feminino, afrodescendente, união estável há 20 anos, deísta, técnica em enfermagem, natural e procedente de Brasília/DF, com diagnóstico de hipertensão, obesidade grau 3 e transtorno depressivo maior moderado com traços histriônicos. Em investigação ambulatorial com equipe de reumatologia para Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) devido a quadro de alopecia, fotossensibilidade e lesões cutâneas hipercrômicas em face, mãos, cotovelos e joelho de início há mais de dois anos, além de poliartralgia simétrica de pequenas e grandes articulações (interfalangeanas proximais, punhos e joelho) e rigidez matinal prolongada há mais de um ano.

No momento da admissão hospitalar referia há 02 semanas quadro de náuseas, diarreia, hiporexia, astenia, oligúria, hematúria, espumúria (urina espumosa) e edema em

membros inferiores. Ao exame físico apresentava-se hipocorada (+/4), com lesões cutâneas hiperocrômicas em face na região pré auricular bilateralmente, mãos, cotovelos e joelhos, além de edema em membros inferiores (+/4). Sistema cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e neurológico sem alterações.

Exames laboratoriais admissionais indicavam sumário de urina com proteínas ++ e hemoglobina +++, além de escórias nitrogenadas muito alteradas: Creatina 7,53 e Ureia: 110,4. Ressalta-se que há 04 meses as escórias apresentavam-se dentro da normalidade (creatinina 1,0 e ureia 38,1).

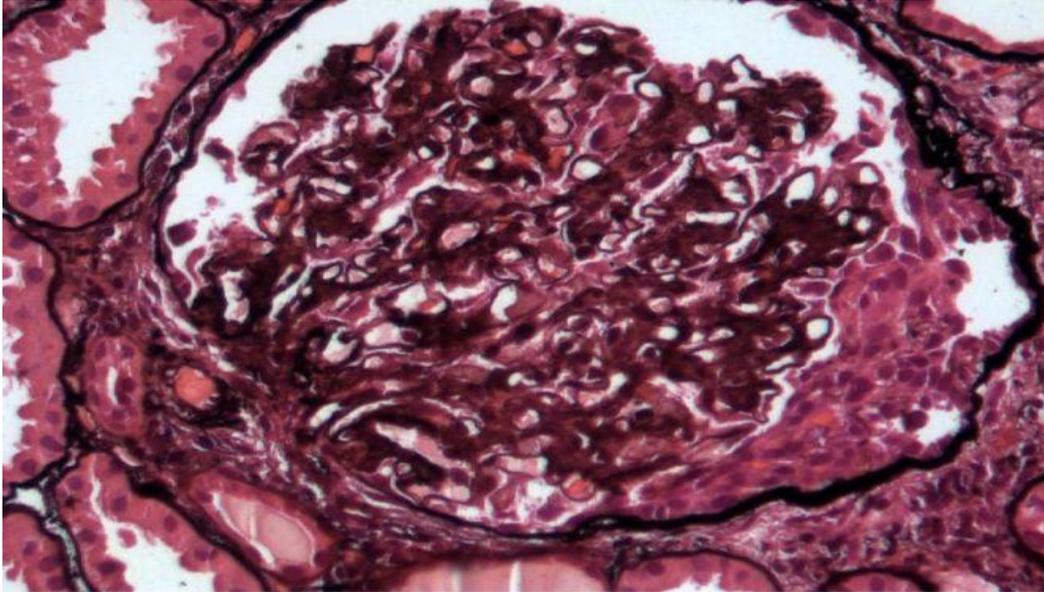
Em vigência do quadro de lesão renal aguda e uremia, caracterizada por síndrome resultante da azotemia prolongada, quando compostos que, habitualmente, seriam metabolizados e excretados pelos rins são retidos, foi indicado Terapia de Substituição Renal (TSR) com hemodiálise e interrogado Nefrite Lúpica (NL).

A paciente trouxe exames prévios solicitados durante investigação reumatológica que descartavam hepatites virais e HIV. Fator reumatoide (FR), Anticorpo Anticoagulante lúpico e Anticorpo Anti-Cardiolipina IgM e IgG também negativos, descartando outras doenças autoimunes, FAN (Fator antinuclear) reagente com padrão nuclear pontilhado fino 1/1.280 e complemento sérico baixo.

Durante internação hospitalar a paciente realizou novos sumários de urina com proteínas (+++) e hemoglobina (+++), além de relação albumina/creatinina em spot urinário com resultado de 1.940,69 mg/g (VR < 30mg/g).

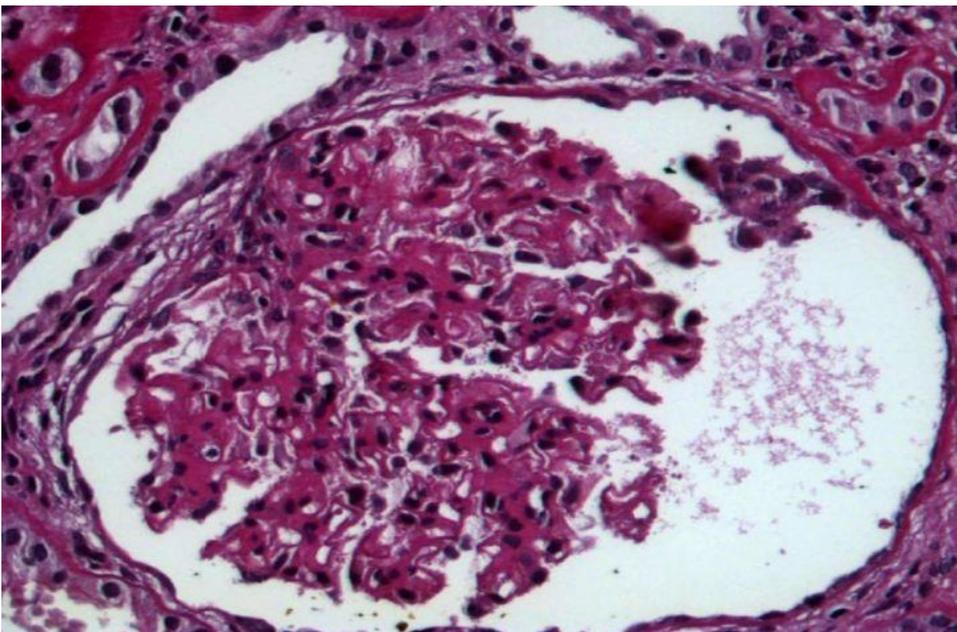
Paciente foi submetida à biópsia renal em 24/08/2021 com resultado: Achados morfológicos compatíveis com Glomerulonefrite Lúpica Proliferativa/Esclerosante Focal & Membranosa – Classes III (A/C) + V, com aspecto “Full House”, padrão no qual se detectam simultaneamente depósitos de IgG, IgA, IgM, C1q, C3.

Na Imagem 1, observa-se que a matriz e a celularidade mesangiais encontram-se focalmente aumentadas. Presença de espessamento da capsula de Bowman:



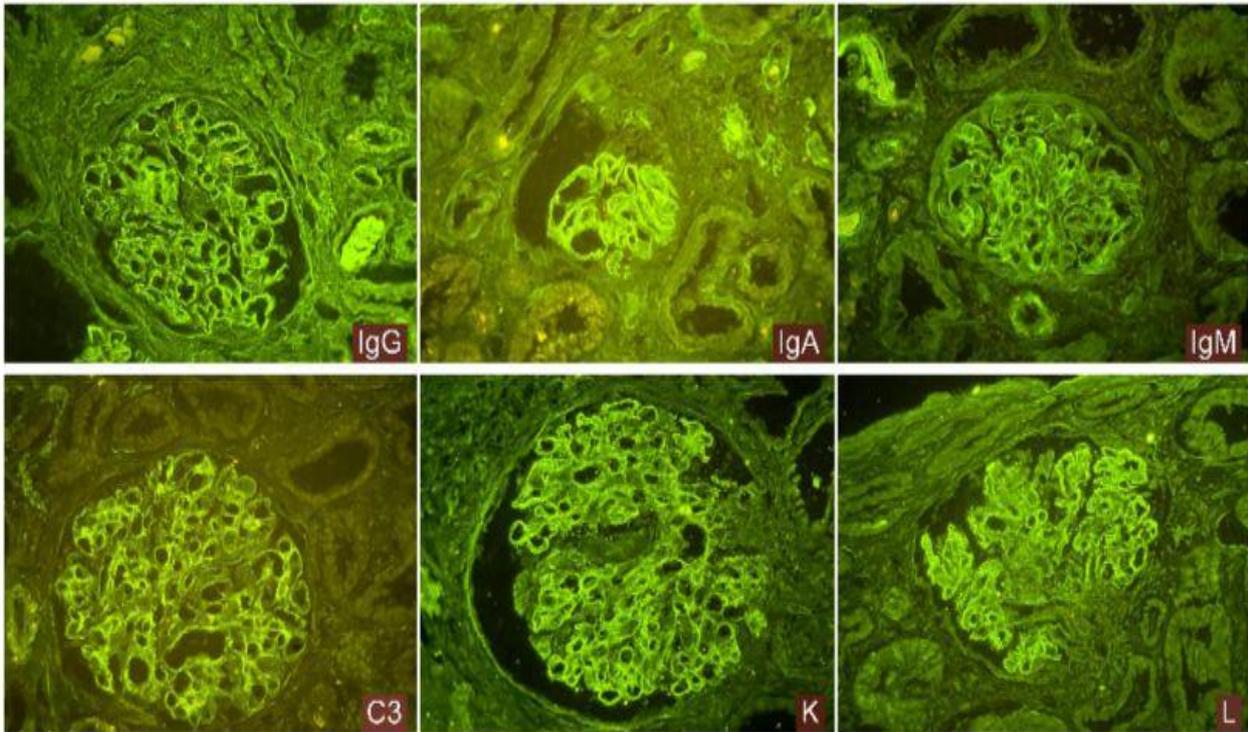
**Imagem 1 - Microscopia de Luz (ML) - Avaliação do mesângio glomerular**

Já na Imagem 2, nos espaços de Bowman foram observadas proliferação do epitélio parietal com formação de crescentes celulares, com depósitos fibrina/necrose:



**Imagem 2 - Microscopia de Luz (ML) - Avaliação do espaço de Bowman**

Na Imagem 3, foram identificadas positivities, de padrão granular predominantemente mesangial e ao longo da membrana basal glomerular, para todas as pesquisas realizadas que incluíram o IgG, IgA, IgM, C1q, C3, Kappa, Fibrinogênio e Lambda. Tal aspecto caracteriza o “Full House”:



**Imagem 3 - Análise à Microscopia de Imunofluorescência (MF)**

Iniciado tratamento de indução com Metilprednisolona, endovenoso, em pulsoterapia na dose de 1 g/dia, durante três dias, seguido de Prednisona 1mg/kg/dia, via oral, previsto para ser realizado por quatro semanas com redução gradual ao longo de seis meses. Em associação ao início da terapêutica com Prednisona oral, iniciado Ciclofosfamida em pulsoterapia mensal na dose de 0,5 a 1,0 g/m<sup>2</sup> durante seis meses.

Paciente evoluiu com melhora dos sintomas, ainda TSR com hemodiálise e mantém acompanhamento conjunto com nefrologia e reumatologia.

**Tabela 1 – Exames Laboratoriais**

EXAME LABORATORIAIS	RESULTADOS
<b>FR (Fator reumatóide)</b>	NEGATIVO
<b>FAN (Fator antinuclear)</b>	REAGENTE 1/1.280 - Padrão Nuclear Pontilhado Fino
<b>Complemento C3</b>	71 (VR: 48-71)
<b>Complemento C4</b>	16,7 (VR: 12-19)
<b>Sumário de Urina (EAS)</b>	Proteínas ++; Hemoglobina +++
<b>Anticorpo Anticoagulante Lúpico</b>	NÃO REAGENTE
<b>Anticorpo Anti-Cardiolipina</b>	IgM: 2,5 e IgG: 3,1: NÃO REAGENTE
<b>RAC (Relação albumina/creatinina)</b>	1.940,69 mg/g (VR < 30mg/g)
<b>Microalbuminúria</b>	2.814mg/L (VR 30-300 mg/L)

## DISCUSSÃO

Trata-se de relato de caso de paciente com achados morfológicos compatíveis com Glomerulonefrite Lúpica Proliferativa/Esclerosante Focal & Membranosa – Classes III (A/C) + V, com aspecto “Full House”, padrão no qual se detectam simultaneamente depósitos de IgG, IgA, IgM, C1q, C3.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é definido como doença inflamatória sistêmica autoimune que afeta inúmeros sistemas, caracterizando-se pela alternância entre momentos de exacerbação e de pouca atividade da doença (remissão). Epidemiologicamente mais comum em mulheres, principalmente em idade fértil, pois os estrógenos são imunoestimulantes.<sup>5</sup>

Em relação à fisiopatologia, eis os achados de Cristiane Bitencourt Dias<sup>9</sup>:

A patogênese está relacionada à formação de complexo imunes, compostos principalmente de anticorpos contra DNA, nucleossomas, cromatina, C1q, laminina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina e ribossomos. Esses complexos imunes se depositam em mesângio e em espaço subendotelial, promovendo a ativação da cascata de complemento e influxo de neutrófilos e monócitos. Histologicamente, essas mudanças podem expressar uma proliferação mesangial ou uma proliferação mais intensa focal ou difusa. Clinicamente, este processo inflamatório traduz-se pela presença de sedimento urinário rico (hematúria, leucocitúria, cilindrúria e proteinúria) e graus variados de declínio da filtração glomerular. Podem ocorrer também depósitos de complexos imunes em região subepitelial, havendo ativação da cascata de complemento, porém, sem o influxo de células inflamatórias. Esse depósito se manifesta clinicamente por proteinúria nefrótica e histologicamente por nefropatia membranosa.<sup>9</sup>

A paciente em questão apresenta diagnóstico de hipertensão, obesidade grau 3 e transtorno depressivo maior moderado com traços histriônicos. Segundo a literatura, os sintomas clínicos iniciais percebidos pelo paciente com glomérulo nefrite lúpica (NL) são edema de membros inferiores (63%), edema de face (43%) e hipertensão arterial (40%). Na quase totalidade dos casos há presença de anticorpo antinuclear (FAN) positivo. No decorrer da evolução da doença há elevação de creatinina e o estágio final é a insuficiência renal. O objetivo do tratamento é tentar impedir e retardar o avanço da doença renal.<sup>8,10</sup>

O envolvimento renal é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). A ciclofosfamida endovenosa intermitente (pulsoterapia) é a referência para o tratamento das formas proliferativa focal e difusa da nefrite lúpica, mas uma parcela significativa dos pacientes apresenta complicações, recidivas e/ou refratariedade ao tratamento.<sup>11</sup>

O acometimento renal (Nefrite lúpica) ocorre em aproximadamente 60% dos pacientes portadores de LES e seu diagnóstico é, na maioria das vezes, desafiador. Isso se deve ao fato de que muitas vezes o paciente tem como primeira manifestação da doença sistêmica (LES) o quadro renal, estando, a partir daí, aberto um leque de várias etiologias que causam um

desfecho semelhante. Para dificultar mais, o acometimento renal pela doença lúpica é plural, sendo o diagnóstico sindrômico dividido em classes (de I a VI), com alterações tubulares, vasculares, intersticiais e glomerulares, sendo este último compartimento o substancial para o aparecimento de sinais e sintomas marcantes da NL. A confirmação de qual classe acomete o paciente dá-se apenas pela biópsia renal. Portanto, é de suma importância o raciocínio clínico aliado às ferramentas laboratoriais e, se disponível e acessível, lançar mão da biópsia renal com laudo histológico para o diagnóstico, prognóstico e direcionamento do tratamento da NL.<sup>5</sup>

A paciente foi submetida à biópsia renal tendo como resultados achados morfológicos compatíveis com Glomerulonefrite Lúpica Proliferativa/Esclerosante Focal & Membranosa. A biópsia renal deve ser feita no paciente com LES quando houver sedimento urinário rico (hematúria, leucocitúria e cilindúria), proteinúria e/ou perda de função renal, pois a terapêutica depende da classificação histológica. No entanto, esse procedimento não deve atrasar o tratamento, como nos casos de nefrite lúpica proliferativa (classe III ou IV), cuja clínica de perda de função renal e urina com sedimento ativo é muito característica. Deve-se, portanto, iniciar o tratamento independentemente do momento da realização da biópsia renal. Além do diagnóstico do tipo de nefrite, a biópsia renal também permite avaliar o grau de comprometimento túbulo-intersticial e vascular do rim.<sup>9</sup>

A interpretação de biópsias renais de pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico, segundo especialistas, se mostra bem complicada, em virtude da variabilidade morfológica das lesões. O envolvimento renal pelo LES pode simular o padrão de qualquer glomerulonefrite primária e ainda podem-se observar lesões variáveis em termos de características morfológicas e distribuição entre glomérulos dentro de uma amostra ou mesmo dentro de um determinado glomérulo. As lesões glomerulares podem se somar lesões as túbulo intersticiais e vasculares. Portanto, a heterogeneidade morfológica e clínica do quadro

renal, a possibilidade de evolução de um padrão de lesão a outro, a variável correlação entre os achados de microscopia óptica e os achados clínicos e laboratoriais tornam ainda mais instigante o estudo anatomopatológico dessa doença.<sup>12-14</sup>

Foi iniciado tratamento junto à paciente com indução com Metilprednisolona, endovenoso, em pulsoterapia na dose de 1 g/dia, durante três dias, seguido de Prednisona 1mg/kg/dia, via oral. Em associação ao início da terapêutica com Prednisona oral, iniciado Ciclofosfamida em pulsoterapia mensal na dose de 0,5 a 1,0 g/m<sup>2</sup> durante seis meses. A glomerulonefrite deve ser tratada com altas doses de corticoterapia e imunossupressão, alguns pacientes necessitam de internação hospitalar. A evolução para doença renal crônica em estágio terminal com taxa de filtração glomerular menor que 10ml/min ocorre em 10% dos pacientes.<sup>5</sup>

Atualmente, é preconizado o rastreio anual da NL em pacientes já diagnosticados com LES ou assim que surgir algum indício de atividade de doença lúpica. Tanto o rastreio quanto o diagnóstico passa pela análise do sumário de urina, da creatinina sérica, da proteinúria de 24h e da relação albumina/creatinina em spot urinário, além da biópsia renal.<sup>5</sup>

## **CONCLUSÃO**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é um transtorno autoimune multissistêmico com um amplo espectro de apresentações clínicas. A Glomerulonefrite lúpica possui classes de desenvolvimento, divididas de I a V que seguem o aspecto da lesão renal. A confirmação de qual classe acomete o paciente dá-se apenas pela biópsia renal.

O tratamento efetivo para a glomerulonefrite preconiza corticoterapia em altas doses e imunossupressão. O rastreio anual da lesão renal em pacientes portadores de LES é recomendado nos dias atuais.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. **AJKD**. 76 (2 ).
- 2 – Soares, M. F.; Telles, J. E. Q. e Moura, L. A. Classificações da Nefrite Lúpica: Metanálise e Proposta Atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal. **J Bras Nefrol** Volume XXVII - nº 3 - Setembro de 2005 159
- 3 - Ilori, T.; Enofe, N.; Oommen, A.; Cobb, J.; Navarrete, J.; Adedinsewo, D. A.; et al. Comparison of Outcomes between Individuals with Pure and Mixed Lupus Nephritis: A Retrospective Study. **PLOS ONE** | DOI:10.1371/journal.pone.0157485. 2016; 1 (10).
- 4 Bertsias, G.; Carvera, R.; Boumpas, T.D. Systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and clinical features. **EULAR**, 2012: 476-505.
- 5 - Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. **Journal of Rheumatology**. 2012;39.
- 6 - Klumb EM, Silva CAA, et al. Rev. Bras. Reumatol. 2015; 55(1): 1-21.
- 7 - Ribeiro FM, Fabris CL, Bendet I, Lugon JR. Survival of lupus patients on dialysis: a Brazilian cohort. **Rheumatol**. 2013;52:494-500.
- 8 - Nived O, Hallengren CS, Alm P, Jonsen A, Sturfelt G, Bengtsson AA. An observational study of outcome in SLE patients with biopsy-verified glomerulonephritis between 1986 and 2004 in a defined area of Southern Sweden: the clinical utility of the ACR renal response criteria and predictors for renal outcome. **Scand J Rheumatol**. 2013;42(5).
- 9– Benevides HY, et al. Nefrite lúpica: clínica, diagnóstico e Tratamento. **Revista Caderno de Medicina**. 2018; 1 (1).

- 10 – Dias CB. Nefrite lúpica. 2009. Disponível em: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2362/nefrite\\_lupica.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2362/nefrite_lupica.htm). Acesso em 07 set. 2021.
- 11 - Martins, R. S.; Carvalho, M. F. e Soares, V. A. Glomerulonefrite lúpica: estudo da evolução a longo prazo. **Rev Ass Med Brasil**. 2000; 46(2): 121-5
- 12 - Cruz E. Atualização em reumatologia: nefrite lúpica. *Rev. Bras. Reumatol*. 2008; 48 (3).
- 13 – Soares MF, Telle JEQ, Moura LA. Classificações da Nefrite Lúpica: Metanálise e Proposta Atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal. **J Bras Nefrol**. 2005; 3.
- 14- Grande JP, Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998; 7:611-7.
- 15 - Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contribution of clinical and histological data. **Kidney Int** 1994;45(2):544- 50.